FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1973

N° 117

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

Diplôme d'Etat

A PROPOS de l'ACTIVITE de l'ASSOCIATION

SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIME

et de ses

Effets Secondaires

---

par

M. Pierre LAVOISIER

*né le 5 Juin 1941 à Montréal _CANADA_*

Présentée et Soutenue Publiquement le: 14 JUIN 1973

Président: M. le Professeur: C. MOREL

A.C.E.M.C. Editeur

Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN fondée en 1438

Imprimé à CAEN par A.C.E.M.C. Polycopie

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Université de CAEN

FACULTE de MEDECINE

PROFESSEURS

MM.	EVRARD	Clinique chirurgicale A
	FERNANDEZ	Physique médicale
	FOUCAULT	Pathologie expérimentale
	GUIHARD	Pédiatrie
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
	LEMAIRE	Physiologie
	LEMENAGER	Clinique médicale A
	LEVY	Clinique obstétricale
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	MORIN	Séméiologie médicale
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	BRION	Psychiatrie
	FABRE	Physiologie
	IZARD	Histologie et Embryologie
	MOREL	Bactériologie,Virologie
	POILPRE	Psychiatrie
	THERET	Histologie et Embryologie

MAITRES de CONFERENCES AGREGES

MM.	BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	BEZARD	Chirurgie générale
	DAVERNE	Electro-radiologie
Mle	DENIZET	Radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
	GIGNOUX	Chirurgie générale
	LECHEVALIER	Neurologie
	LEYMARIE	Biochimie médicale
	LOYAU	Rhumatologie
	MANDARD	Anatomie pathologie
	MOULIN	Pharmacologie
	QUESNEL	Anesthésiologie
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	THOMAS	Immunologie, Hématologie
	VENEZIA	Pédiatrie
	ABBATUCCI	Radiologie (Maître de Conférences Associé).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550828_0014

A MONIQUE, ma Femme,

Ce jour est pour toi l'aboutissement de dix années de travail et d'abnégation.

A mes cinq Enfants,

A mes Parents et Beaux-Parents.

A Monsieur le Professeur C. MOREL,

Professeur de Bactériologie et virologie,

qui a présidé cette thèse.

A Monsieur le Professeur E. SAVINI,
Professeur de Pharmacologie,

qui, avec une grande amabilité
m'a éclairé de ses conseils.

A Messieurs les Professeurs BAZIN,
BEUVE-MERY,
DESCHAMPS,

A Messieurs les Docteurs BENARD
TANGUY

que je remercie sincèrement pour
l'aide précieuse qu'ils m'ont ap-
portée dans ce travail.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur R. VILLEY,
Professeur de clinique médicale,

qui m'a guidé et conseillé depuis le début de mes études.

En témoignage de mon profond respect.

P L A N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

INTRODUCTION.

I - MECANISME D'ACTION.

II - BACTERIOLOGIE.

III - ETUDE CLINIQUE :

- Les infections urinaires,
- Les bronchites chroniques,
- Les gonococcies,
- Les salmonelloses,
- Les méningites purulentes,
- Les affections à streptocoque B hémolytique.

IV - EFFETS SECONDAIRES :

- Les troubles digestifs,
- Les incidents et accidents cutanés,
- Les manifestations hématologiques.

CONCLUSIONS.

-:-

INTRODUCTION

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Depuis trois ans, l'association Sulfamethoxazole - Trimethoprime est utilisée en thérapeutique humaine dans presque tous les pays.

Considérée comme un antibactérien majeur, nous avons envisagé son action bactériologique, ses indications et leurs limites. Les résultats observés ont été comparés à ceux obtenus avec les antibiotiques les plus usuels.

A propos de deux cas personnels, nous avons relevé les différents incidents et accidents signalés dans la littérature.

-:-

MECANISME D'ACTION DE TMP - SMZ (I)

-:-

Toutes les cellules vivantes doivent, pour se multiplie synthétiser leurs propres acides nucléiques. La production de ces derniers est le résultat d'une longue chaîne métabolique. Un blocage à un niveau quelconque entraîne l'impossibilité pour la cellule de se reproduire. Toutes les cellules, à l'exception des cellules nerveuses, se multiplient, certaines à une vitesse vertigineuse; c'est le cas des micro-organismes. Arrêter leur reproduction est fondamental dans la thérapeutique de la majorité des processus infectieux.

Au début de cette longue synthèse, se trouvent l'acide de para-amino-benzoïque (P.A.B.), puis les "acides foliques", l'acide dihydrofolique ($F H_2$) et, après réduction, l'acide tétrahydrofolique ($F H_4$). La formule de l'acide P.A.B. ressemble à celle des sulfamides. Ceux-ci peuvent facilement prendre la place de l'acide P.A.B., formant un complexe incapable de permettre la poursuite des synthèses. La fixation de l'acide P.A.B. se fait de manière compétitive : un excès d'acide P.A.B. rend le sulfamide inefficace. Pour être plus précis, le sulfamide bloque de manière compétitive la dihydrofolate synthétase.

Le passage de FH_2 à FH_4 nécessite la présence d'une réductase, la dihydrofolate réductase. Celle-ci peut se trouver inhibée par le TMP, provoquant ainsi un nouveau blocage.

Beaucoup d'auteurs pensent que ces deux blocages consécutifs permettent, d'une part d'expliquer l'effet synergique s'exerçant entre ces deux antibactériens, d'autre part, d'espérer une plus lente apparition des résistances bactériennes.

(I) Trimethoprime Sulfamethoxazole.

Nous avons dit plus haut que toutes les cellules devaient, pour survivre, synthétiser leurs acides nucléïques, aussi bien les cellules des micro-organismes que les cellules des organismes supérieurs. Comme cette synthèse passe nécessairement par FH_2 et FH_4, il peut paraître surprenant que les cellules du corps humain ne soient pas rapidement détruites par les sulfamides, en particulier celles qui se multiplient très vite, comme les cellules de la lignée sanguine.

Ceci s'explique par les constatations suivantes : la plupart des micro-organismes, pour effectuer cette synthèse, doivent la prendre à son début, c'est-à-dire utiliser les dérivés les moins élaborés, tel l'acide P.A.B. L'incorporation de ce dernier dans le cycle synthétique leur est donc indispensable.

A l'inverse, les cellules des organismes supérieurs peuvent se passer de l'acide P.A.B., et utiliser directement des dérivés plus élaborés, tel FH_2.

Il en résulte que les cellules des micro-organismes sont sensibles aux sulfamides, alors que les cellules des organismes supérieurs ne le sont pas. Le mécanisme intime serait une inhibition compétitive de la dihydrofolate synthétase (HITCHINGS).

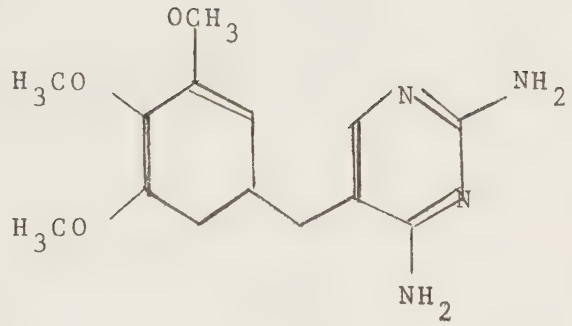
La même question peut se poser pour le TMP, et d'une manière générale pour tous les dérivés de la diaminopyrimidine. Nous connaissons bien, dans cette famille, le méthotrexate (I) utilisé comme antimétabolite, qui provoque des dépressions médullaires sévères.

Les diaminopyrimidines sont connues depuis plus de vingt ans, et sont considérées comme des anti-acides foliques, bloquant la réduction FH_2-FH_4 par inhibition de la dihydrofolate réductase, dont nous venons de parler.

Il ressort d'une étude systématique des diaminopyrimidines, que certains inhibiteurs se fixent sur toutes les dihydrofolates réductases de l'organisme, alors que d'autres, comme le TMP, se fixent 50 000 à 100 000 fois plus facilement sur l'enzyme bactérienne que sur l'enzyme humaine.

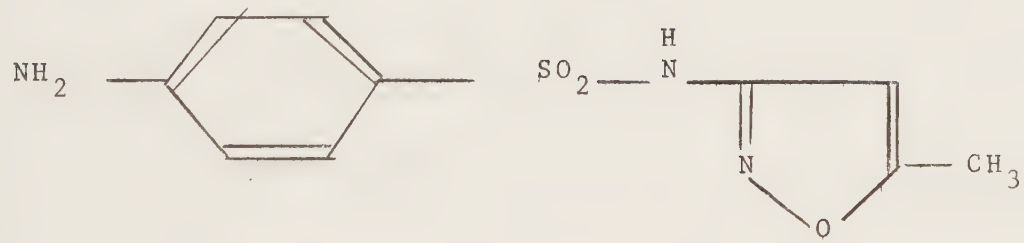
(I) lire désormais MTX.

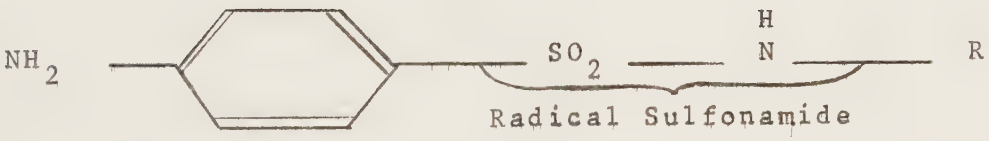
TRIMETHOPRIME



Il existe une analogie structurale avec le METHOTREXATE.

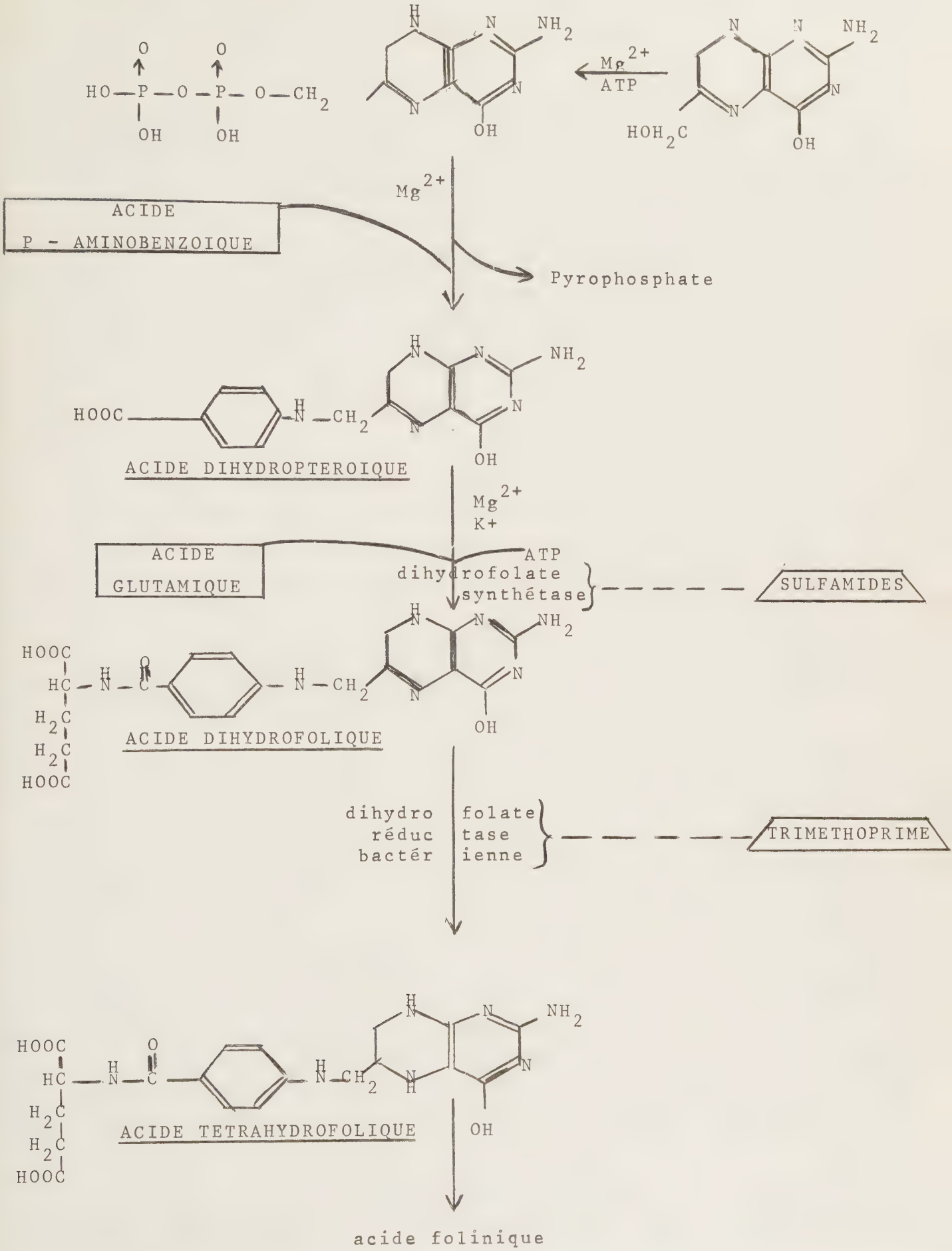
SULFAMETHOXAZOLE





Acide para-amino-benzoïque.

MODES D'ACTION DES SULFAMIDES ET DU TRIMETHOPRIME



D'après le Cours de Pharmacologie de SAVINI - Caen.

Ceci explique les propriétés antibactériennes du TMP, et sa faible toxicité pour l'organisme.

HITCHINGS et Coll. ont particulièrement étudié les diaminopyrimidines. C'est aussi à eux que nous devons de mieux connaître les diverses réductases. En effet, depuis une vingtaine d'années, les effets sélectifs des 2, 4-diaminopyrimidines avaient été suggérés; il apparut rapidement comme évident qu'il existait d'une part une grande variété de 2, 4-diaminopyrimidines ayant des propriétés très différentes, les unes pouvant accroître l'activité d'une espèce, les autres la réduire, d'autre part, une grande variété de dihydrofolates réductases ayant le même mode d'action, mais une taille, une forme et une distribution de leur site d'action différentes d'une espèce à l'autre.

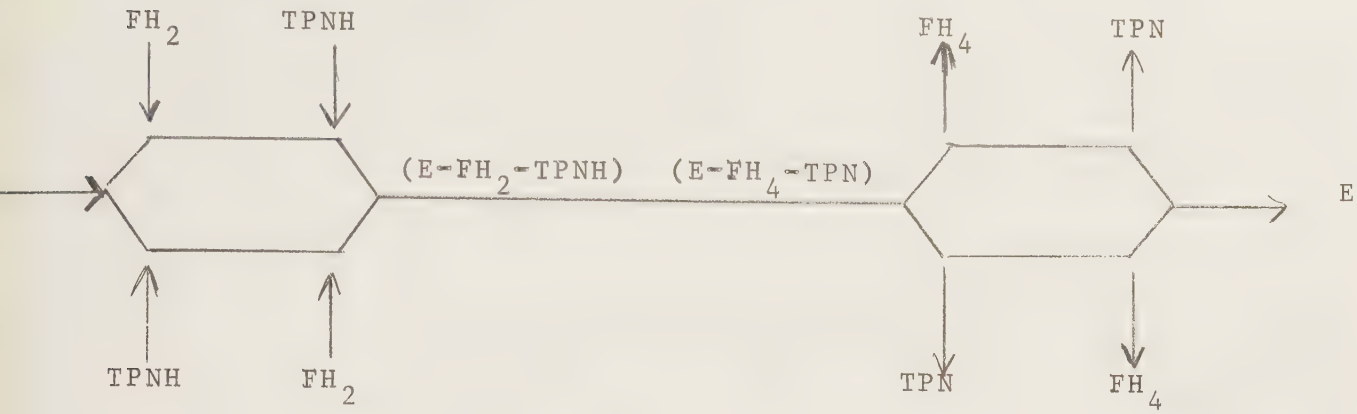
Pour étudier l'activité de ces réductions, furent utilisés des dérivés des diaminopyrimidines ayant une activité sélective. Parmi ceux-ci, les antimalariques (la pyriméthamine), le coccidiostat, le diaveridine, ainsi que le triméthoprime.

La nature de ces substances fut connue avec plus de précision lorsque les acides tétrahydrofoliques (leucovorine ou acide folinique) furent utilisés.

Un organisme nécessitant l'utilisation d'acides foliques, tel le streptococcus faecalis, poussait aussi bien sur des milieux contenant de l'acide folique sous forme insaturée (acide folique FH_2) que sous forme réduite (acide folinique FH_4). Cependant, lorsqu'on ajoutait un des inhibiteurs pyrimidiniques, il existait une différence frappante sur la croissance bactérienne, différence qui dépendait de la vitamine utilisée FH_2 ou FH_4. Lorsque les acides foliques FH_2 étaient utilisés, la croissance était inhibée par des concentrations minimes (ng) de l'inhibiteur, alors que la croissance avec des acides foliques FH_4 était indifférente à la présence d'un inhibiteur, jusqu'à des concentrations 500 à I 000 fois plus importantes.

Ce type d'expérience indiquait clairement que l'inhibiteur agissait en bloquant le passage acide folique-acide folinique.

A) Voici le mécanisme d'action proposé pour la dihydrofolate-réductase d'Escherichia coli, effet se produisant doublement au hasard



Chaque molécule d'acide dihydrofolique (FH_2) est associée à l'enzyme dihydrofolate réductase, puis au T.P.N.H.

Ces trois substances s'unissent entre elles formant un complexe $E-FH_2-TPNH$.

Le processus d'oxydo-réduction peut avoir lieu, le TPNH cédant son hydrogène à l'acide dihydrofolique, formant ainsi l'acide tétrahydrofolique.

B) L'acide tétrahydrofolique est un co-facteur nécessaire au transport des radicaux carbonés. Ces radicaux vont permettre la synthèse des acides aminés, des bases puriques et pyrimidiques, puis des acides nucléiques. Puis l'enzyme, le TPN et le FH_4 se séparent.

Une fois ce mécanisme élucidé, le mode d'action du TMP pose encore des questions. En effet, il fut d'abord envisagé que le TMP agissait d'une manière compétitive sur l'acide dihydrofolique, prenant ainsi la place de l'enzyme. Puis on admit que les inhibiteurs se fixaient directement sur l'enzyme bloquant son site actif. Ceci fut prouvé par l'expérience suivante

Le méthotrexate, considéré comme le plus puissant des

inhibiteurs fut mis en contact avec une enzyme dihydrofolate réductase purifiée, de poids moléculaire connu. Ce complexe fut soumis à l'action d'une enzyme protéolytique, la pronase, destinée à détruire les acides aminés entrant dans sa constitution. La destruction doit éliminer les séquences d'acides aminés non liés à l'inhibiteur , cette opération étant un préalable à l'étude des sites actifs de l'enzyme.

Les expérimentateurs espéraient que l'hydrolyse de l'enzyme n'occuperait qu'une région de la protéine non fixée au MTX. Ils pensaient aussi isoler et étudier le complexe MTX site actif. Ils eurent la surprise de constater que le poids moléculaire de la réductase était le même avant et après l'expérience. MTX, de poids moléculaire 459 avait donc complètement protégé de l'hydrolyse une réductase de poids moléculaire 20 000.

La méthode classique par chromatographie permettait d'obtenir une préparation contenant I2 p.cent de réductase pure.

A cette préparation fut additionné du MTX en quantité suffisante pour saturer l'enzyme, et de la pronase destinée à digérer les protéines n'appartenant pas à l'enzyme. Une fois cette opération terminée, une dialyse permit d'éliminer les acides aminés et les polypeptides produits par la pronase. La préparation ainsi obtenue contient 65 p.cent de réductase pure.

La même expérience fut pratiquée avec le TMP. Il fut constaté que ce dernier ne protégeait nullement l'enzyme, et que la pronase pouvait facilement détruire l'ensemble de la protéine formant la réductase. Il faut donc envisager pour le TMP un mode de fixation sur l'enzyme tout-à-fait différent de celui du MTX.

Soulignons le fait que les recherches concernant le mode d'action du TMP et du MTX avancèrent de pair avec une meilleure connaissance des dihydrofolates réductases, ce qui est un exemple parmi tant d'autres de la simultanéité et l'interdépendance des découvertes.

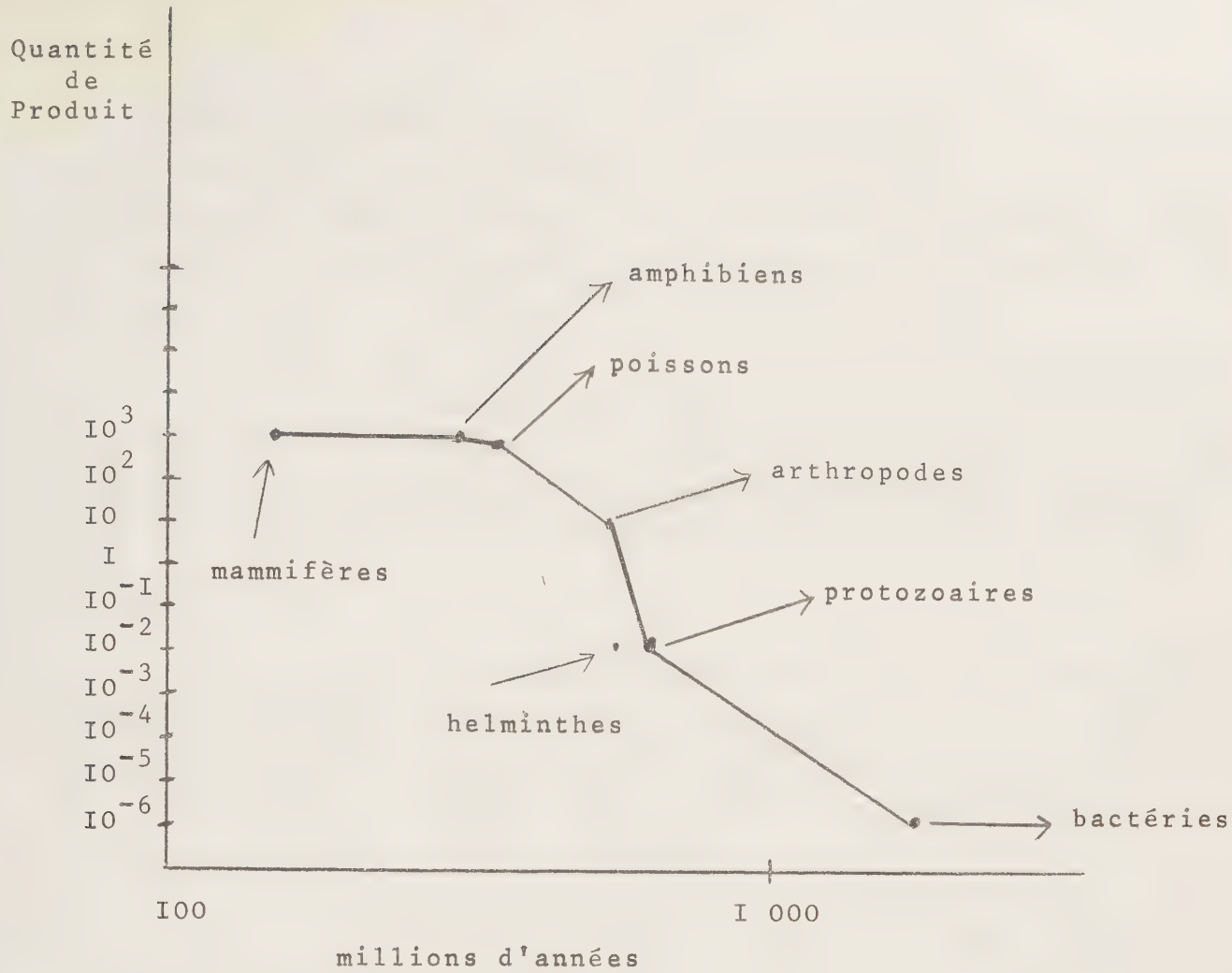
Les années suivantes virent la mise en évidence et la purification partielle de l'enzyme catalysant cette réaction. Il s'agit de la dihydrofolate réductase. La réaction consiste à catalyser le transfert de l'hydrogène provenant du triphosphopyridine nucléotide TPNH2 sur le dihydrofolate.

CARACTERISTIQUES DE L'ENZYME :

La mise en évidence de la structure de l'enzyme permet de prouver qu'elle est bien la cible des inhibiteurs pyrimidiques. L'enzyme elle-même varie d'une espèce à l'autre. BURCHALL l'a étudiée chez divers mammifères, arthropodes, protozoaires et bactéries. Il a montré que, si les différences physiques et cinétiques de l'enzyme ne présentaient que peu d'intérêt, les dissemblances révélées par divers inhibiteurs étaient spectaculaires. Par exemple, pour inhiber 50 p.IOO de la réductase de Escherichia coli, il est nécessaire d'utiliser une concentration de $5 \times IO^{-9}$ M de TMP, alors que l'inhibition de la réductase du foie humain nécessite 60 000 fois plus, soit $3 \times IO^{-4}$ M. Des taux sanguins de TMP de l'ordre de 2,5 mcg/ml (IO^{-4}M) peuvent être atteints en thérapeutique humaine. Ceci est 2 000 fois la concentration nécessaire pour inhiber l'enzyme BACTERIENNE, et SEULEMENT I/30 de la CONCENTRATION NECESSAIRE POUR INHIBER 50 p.IOO de l'ENZYME HUMAINE. Des comparaisons semblables démontrent que sur le plan enzymatique, la pyriméthamine (Daraprim) est 2 000 fois plus toxique pour le parasite malarique que pour son hôte.

Ces études par l'intermédiaire des inhibiteurs, permirent de mettre en évidence des différences non seulement dans les classes d'organismes, mais aussi dans leur genre : par exemple staphylocoques ou proteus.

BURCHALL fit même une étude phylogénétique sur l'importance de l'inhibition de la réductase par le TMP "à travers les âges" , en observant d'abord les êtres considérés comme étant les plus anciens (à savoir les bactéries), jusqu'à l'homme, en passant par les protozoaires, les arthropodes, les poissons, les amphibiens.



(emprunté à BURCHALL) (3I)

La dihydrofolate réductase est obtenue à partir des cellules de différents organismes (des cellules hépatiques chez des animaux supérieurs)

- humains pour les mammifères,
- Rana pipiens pour les amphibiens,
- Cyprinus carpio pour les poissons,
- Homarus americanus pour les anthropodes,
- Plasmodium berghei pour les protozoaires,
- Escherichia coli pour les bactéries.

S'il est bien évident qu'il faille interpréter cette courbe avec beaucoup de prudence, surtout en ce qui concerne l'échelle des âges), il est clair qu'entre la réductase humaine et la réductase bactérienne, il existe des intermédiaires qui se retrouvent

dans l'ordre phylogénétique. Tout se passe comme si la dihydrofolate réductase s'était modifiée au cours du temps. Sa grande sensibilité au TMP à l'origine de la vie diminuant progressivement, pour être pratiquement nulle sur les "derniers nés" que sont les mammifères.

Il est curieux de constater que l'homme, le plus évolué des êtres vivants, livre journellement une bataille à l'intérieur même de son organisme, avec les êtres les moins élaborés, et aussi les plus anciennement "introduits" sur la planète : les bactéries.

Bien des auteurs pensent que malgré l'arsenal antibactérien toujours plus puissant, les bactéries gagnent du terrain, grâce à leur extraordinaire possibilité d'adaptation; celle-ci leur permettant de s'adapter aux antibiotiques et de s'en nourrir parfois.

Pour s'en convaincre, il suffit de regarder de près quelques bactéries d'hôpital, devenues résistantes à tous les antibiotiques. Elles vivent parfaitement dans les milieux hospitaliers, ou parfois en colonies dans les flacons d'antiseptique le plus puissant; telle cette colonie de pyocianique qui fut découverte dans des flacons d'hexaclorophène vendus dans le commerce !

-:-

PHARMACOCINETIQUE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Lorsqu'on désire utiliser un antibactérien actif in vitro sur le germe que l'on veut combattre, il est fondamental de savoir si ce produit se concentre de façon satisfaisante dans les tissus.

Par ailleurs, la majeure partie des antibactériens subit une dégradation dans l'organisme, et il faut être exigeant quant à la méthode de dosage utilisée, celle-ci peut doser, non pas la forme active du produit, mais ses métabolites inactifs : ceci est particulièrement vrai pour le SMZ qui, comme nous le verrons, est éliminé à 95 p.cent par les urines, mais seulement 5 p.cent sous forme active (BECK-PECHERE) (I6).

Nous envisagerons les méthodes utilisées pour les dosages, puis étudierons les taux obtenus dans divers liquides biologiques chez l'homme sain et chez le malade.

A - METHODES DE DOSAGE

I - METHODE DE DOSAGE DE LA TRIMETHOPRIME :

Deux méthodes sont utilisées, la méthode micro-biologique et la méthode utilisant des corps marqués.

a) les méthodes micro-biologiques :

Le principe de cette méthode est simple. On utilise des dilutions croissantes de TMP que l'on met en contact dans un milieu de culture avec un germe que l'on sait sensible.

Par diffusion en gelose, on mesure le diamètre

d'inhibition pour chaque concentration, ce qui permet de tracer une courbe avec en ordonnée les diamètres d'inhibition et en abscisse les concentrations.

Lorsqu'on désire connaître la concentration en TMP d'un liquide biologique, il suffit de le mettre sur le milieu de culture dont nous venons de parler, de mesurer le diamètre d'inhibition, et à l'aide de la courbe tracée avec les étalons, d'en déduire la concentration.

Ces méthodes sont décrites en détails par PECHERE (I63), BUSHBY (32), MOREL (6).

b) Méthode utilisant des traceurs radioactifs :

Cette méthode décrite par SCHWARTZ et ZIEGLER (I87) utilise la TMP marquée par le carbone I4. Les dosages se pratiquent à l'aide d'un compteur à scintillation.

2 - METHODE DE DOSAGE DU SULFAMETHOXAZOLE :

La méthode utilisée jusqu'à ces derniers mois, était une méthode photométrique (246-247). Elle permet de déterminer d'une part le sulfamide inchangé ou actif, d'autre part le sulfamide total. La différence entre ces deux valeurs serait la part du dérivé acétylé et des dérivés glycuronés. En effet, c'est au niveau du foie que se fait la dégradation des sulfamides dont nous venons d'indiquer deux métabolites.

3 - METHODE DE DOSAGE DU TMP ET DU SMZ PAR UNE METHODE MICROBIOLOGIQUE :

La méthode proposée à CAEN (6) est entièrement microbiologique, tant pour la TMP que pour le SMZ. Cette méthode nous paraît avoir l'avantage de ne mesurer que les formes actives du produit. En effet, BAGDON en I964 (59) a montré que l'élimination urinaire du sulfamethoxazole se fait de la façon suivante :

- la moitié sous forme de dérivé acétylé en N_4
- I/8 sous forme de dérivé conjugué en N_4
- I/6 sous forme inchangée
- I/IO est un autre composé libre en N_4.

Cela nous montre bien que plusieurs métabolites du SMZ existent, que la méthode photométrique présente incontestablement une approche intéressante mais qu'il paraît plus rigoureux d'utiliser une méthode microbiologique.

A CAEN ont été utilisées pour doser séparément la TMP et le SMZ, deux bactéries :

- la première, un colibacille TMP sensible et SMZ résistante, a permis de doser le TMP.
- la deuxième, un pseudomonas putida, TMP résistante et SMZ sensible, pour doser le SMZ.

Il est possible par cette méthode de connaître la concentration de chaque constituant de l'association TMP - SMZ, mais également de tester la valeur antibactérienne globale du sérum, d'une sécrétion bronchique, d'un liquide articulaire ou céphalorachidien ou des urines (I5, I6, I63, I64).

B - RESULTATS PHARMACOCINETIQUES

I - ABSORPTION :

La TMP et le SMZ sont rapidement absorbés après administration orale. Des taux décelables des deux substances sont trouvés dans le sang au bout de cinq minutes, et des taux utiles en thérapeutique, dès la première heure (BUSHBY 32).

Les taux maximums des deux constituants sont observés entre la première et la quatrième heure.

Les résultats obtenus sont variables d'un auteur à l'autre, et il semble qu'aucune précision supplémentaire ne puisse être donnée, les conditions d'expérimentation étant très différentes.

Lorsque les deux médications sont administrées en même temps, les taux sanguins obtenus sont les mêmes que lorsque les deux substances sont administrées séparément. Ces taux se maintiennent pendant environ 7 heures et la présence des deux substances est toujours décelable au bout de 24 heures.

2 - LA FIXATION AUX PROTEINES PLASMATIQUES :

HALL (59) a montré que 74 p.cent du SMZ était sous forme active, et 26 p.cent sous forme conjuguée.

64 p.cent du SMZ non conjugué et 84 p.cent du SMZ conjugué se trouvent liés aux protéines plasmatiques.

La TMP est considérée par BUSHBY comme étant fixée pour 30 p.cent aux protéines, SCHWARTZ et ZIEGLER (249) donnent des résultats compris entre 42 et 46 p.cent.

L'addition de SMZ réduit de 3 ou 4 p.cent la fixation aux protéines du TMP. L'addition de TMP ne semble pas modifier la fixation aux protéines du SMZ.

3 - LA DEMI-VIE PLASMATIQUE :

La demi-vie plasmatique comprise entre 5 heures et II heures pour le SMZ, est entre 8 heures et I3 heures pour le TMP, SCHWARTZ (249) BUSHBY (32).

Dans l'insuffisance rénale modérée, la demi-vie du SMZ est comparable à celle d'un lot témoin alors que celle du TMP de I4 heures chez les témoins passe à 22 heures. (BECK I5). Cette augmentation se produirait à partir d'une clearance à la créatinine égale ou inférieure à 20 ml/mn alors que celle du SMZ ne se modifie pas (SCHWARTZ 249).

Dans l'insuffisance hépatique sévère, la demi-vie du TMP est de 33 heures pour des témoins de I4 heures (BECK I5).

La décroissance exponentielle des taux sériques du SMZ inchangé est dépendante de son métabolisme et pratiquement indépendante de son élimination urinaire très faible.

4 - DISTRIBUTION :

La TMP et le SMZ paraissent bien diffuser dans tous les tissus après administration orale.

Des biopsies pratiquées chez un petit nombre de patients ayant absorbé du TMP - SMZ avant l'intervention, montrent que la concentration du TMP dans les tissus est bien supérieure à celle du sérum.

Une étude similaire pratiquée chez la souris montre que des taux IO à I7 fois supérieurs aux taux sanguins sont trouvés dans le rein (248) et le poumon.

Dans les sécrétions bronchiques, la concentration de TMP est 2,5 fois plus importante que celle du plasma. L'élimination bronchique du SMZ est beaucoup plus faible puisqu'elle est de 0,3 fois la concentration plasmatique.

Le rapport $\frac{TMP}{SMZ}$ est aux environs de 2 dans les sécrétions bronchiques, quand il est de I5 dans le sérum. (BECK I5, PECHERE I6) (étude pratiquée chez le bronchiteux chronique).

Dans la salive, le SMZ est retrouvé à l'état de trace, alors que la concentration de TMP est 2 à 3 fois supérieure aux taux plasmatiques.

Dans le liquide céphalo-rachidien, pratiquée chez des sujets atteints de méningite cérébro-spinale (LAFAIX et PECHERE I30), les concentrations du TMP et du SMZ sont à peu près égales à la moitié de leur concentration plasmatique.

Dans les urines : l'élimination urinaire de Sulfaméthoxazole inchangé est comprise entre 4 à 5 p.cent de la dose ingérée.

Celle du TMP comprise entre 38 et 50 p.cent de la dose ingérée.

Le rapport $\frac{TMP}{SMZ}$ est aux environs de 2.

5 - METABOLISME ET EXCRETION :

Pour une diurèse importante, 50 p.cent du TMP est excrété sous forme inchangée en 24 H., elle est de 40 p.cent pour une faible diurèse.

Le TMP est aussi excrété dans la bile où des concentrations doubles de celles du plasma sont obtenues.

La concentration du TMP inchangée dans les faeces pour des doses journalières allant de 0,5 à I g (4 comprimés/J. = 320 mg de TMP) est d'environ I mcg/ml.

SCHARTZ et ZEIGLER, I969, (249) en utilisant du TMP radioactif montrèrent qu'il est pratiquement complètement résorbé per os chez l'homme, moins de 4 p.cent de la radioactivité se retrouve dans les selles après une période de 6 jours de traitement.

Après une prise unique, la radioactivité diminue parallèlement dans le plasma et les urines.

Les quantités de TMP-SMZ excrétées lorsqu'elles sont données simultanément, apparaissent identiques aux quantités excrétées lorsque les drogues sont données séparément.

L'excrétion rénale est très différente pour les deux substances, comme l'a montré SHARPSTONE (I90) qui compare la clearance rénale du TMP et du SMZ à la clearance de la créatinine endogène. Ces observations suggèrent qu'il existe une réabsorption tubulaire nette du SMZ filtré (au moins chez les patients ayant des fonctions rénales normales). Pour le TMP il existerait une excrétion tubulaire chez le sujet normal et sur le sujet ayant une atteinte rénale.

Le mécanisme d'excrétion du SMZ chez le sujet atteint d'insuffisance rénale n'est pas entièrement élucidé.

La clearance du SMZ augmente avec le flux rénal. Cette clearance est indépendante du pH urinaire lorsqu'il est inférieur à 7, mais augmente en milieu alcalin.

La clearance du TMP n'est pas modifiée par la variation du flux rénal, mais augmente fortement en milieu acide.

En cas d'insuffisance rénale, d'une façon surprenante la clearance du SMZ diminue très peu. Par contre, la clearance du TMP décroît d'une manière importante. Mais chez la plupart des insuffisants rénaux, la clearance était beaucoup plus importante que la clearance de la créatinine et même lors d'une réduction néphronique importante, la concentration urinaire du TMP dépassait toujours le besoin thérapeutique.

6 - RAPPORT DES CONCENTRATIONS DES SUBSTANCES ACTIVES DANS LES LIQUIDES BIOLOGIQUES :

Le rapport $\frac{SMZ}{TMP}$ passe de 5/I dans la préparation pharmaceutique à 25/I ou 30/I dans le plasma, dès la 2ème heure après injection IV. ou per os.

Cette augmentation rapide est le fait de la plus grande diffusibilité du TMP dans le secteur extra-vasculaire.

La diminution tardive de ce rapport serait le fait (BECK) d'une "légère différence de la clearance veineuse des deux substances plus forte pour le SMZ inchangé que pour le TMP".

Cette différence de diffusibilité est peut être en rapport avec la différence de leur fraction liée aux protéines qui est de 66 p.cent pour le SMZ inchangé et 45 p.cent pour le TMP.

En fait, SCHARTZ et ZEIGLER ont montré que la concentration du TMP dans les tissus est toujours supérieure à celle du plasma, le facteur étant de I,7 à 7, alors que la concentration du SMZ est toujours inférieure à celle du plasma, le facteur étant de 0,2 à 0,5 fois. La TMP est donc retenue et concentrée dans certains tissus, tel le foie, le poumon, le rein, alors que le SMZ reste surtout extra-cellulaire.

Nous venons de voir que le rapport $\frac{SMZ}{TMP}$ se situe entre I et 2 pour les sécrétions bronchiques et que dans les urines, il est autour de 2,6.

PECHERE a montré in vitro que :

- 69p.cent des souches microbiennes étudiées étaient sensibles au T.S pour des rapports allant de IO/I à IOO/I.
- 62 p.cent des souches étaient sensibles à une combinaison I/I.
- 28 p.cent des souches étaient sensibles à une combinaison I/IO.

cette synergie s'exerce même pour des souches résistantes aux deux produits et augmente jusqu'à I28 fois l'activité des constituants pris isolément.

D'autre part, plusieurs auteurs ont également montré que le rapport 20/I était le plus satisfaisant.

Nous voyons que ce rapport n'est pas recpecté dans les tissus habituellement intéressés, il faudrait environ IO fois plus de SMZ ou IO fois moins de TMP.

-:-

BACTERIOLOGIE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Nous avons comparé les résultats obtenus par neuf auteurs ayant expérimenté in vitro l'association TMP - SMZ sur 75I8 souches bactériennes variées :

BUSHBY et BARNETT (34) sur 383 bactéries,
HOFSTETTER (I08) sur 576 bactéries,
HUNTER (II6) sur 368 bactéries,
LAURSEN (I36) sur 798 bactéries,
LEBECK (I37) sur 424 bactéries,
LEGLER (I38) sur 2002 bactéries,
LENTZE (I43) sur II07 antibiogrammes,
MOREL (230) sur I5I5 bactéries,
VON TAUCHMITZ (207) sur 325 bactéries.

La méthode de diffusion en gelose a été retenue le plus souvent pour explorer la sensibilité. Les milieux de culture utilisés sont différents d'un auteur à l'autre.

Il est important de signaler brièvement le rôle possible que peuvent jouer les inhibiteurs présents dans certains milieux retenus. Le milieu le plus utilisé est l'Oxoïd : Sensivity test agar.

Sa faible concentration en inhibiteurs le fait recommander par la plupart des auteurs, faible concentration, en particulier en acide para-amino-benzoïque, qui inhibe le sulfamide, et en thymidine, qui inhibe partiellement le TMP.

BURCHALL (3I) a obtenu une réversibilité de 50 p.cent de l'action de TMP, par l'adjonction de thymidine. Les milieux ne doivent pas non plus contenir de thymidine.

Pamela WATERWORTH (2I6) a montré que l'adjonction de 4 p.cent de sang de cheval lysé, diminuent l'activité d'autres inhibiteurs.

En France, on utilise couramment le milieu MUELLER-HINTON, lequel a été également préconisé, et contient très peu d'inhibiteurs.

Kathrin DORNBUCH (58) montre que si la synergie des deux substances est facilement mise en évidence sur un milieu peptone-free-agar, elle l'est plus difficilement sur un milieu MUELLER-HINTON, contenant 5 p.cent de sang de cheval lysé. Elle a montré aussi que cette synergie n'est pas retrouvée sur un milieu MUELLER-HINTON simple.

Ainsi peuvent s'expliquer en partie, les différences constatées d'un auteur à l'autre, pour l'expression de la sensibilité et les souches sont dites résistantes pour des diamètres d'inhibition variant de I2 à I5 mm. Lorsque la méthode par dilution est utilisée, les souches sont considérées comme sensibles lorsque les concentrations contenant 3 mcg/ml de TMP - SMZ dans le rapport I/20 inhibent la culture (34).

Résultats :

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau de la page suivante.

Dans les deux premières colonnes, ils sont exprimés en pourcentage.

- la première correspond aux sensibilités extrêmes données par les différents auteurs.
- la deuxième indique le pourcentage moyen de sensibilité des souches testées.
  Ce résultat est parfois différent de la moyenne obtenue en prenant les pourcentages extrêmes.

La dernière colonne mentionne les résultats en nombre, obtenus avec une quantité insuffisante de bactéries pour que les ré-

sultats soient exprimés en pourcentage.

- le premier chiffre indique le nombre de bactéries examinées,
- le deuxième le nombre de bactéries sensibles.

	Ecart Max. en p.cent.	Moyenne	Nombre
Salmonella	95-I00	97 p.cent.	
Shigella			I-I
E. coli	8I-I00	98 p.cent.	
Alcalescens			9-8
Citrobacter	86-I00	98 p.cent.	
Klebsiella	34-I00	76 p.cent.	
Enterobacter cloacae	96-99	96 p.cent.	
Entero. lique faciens	95		I9-I8
Entero. aerogenes			4-3
Entero. Alvei			3-3
Serratia			9-9
Protéus			
Mirabilis	66-99	88 p.cent.	
Vulgaris	65-I00	87 p.cent.	
Morgani	92-I00	98 p.cent.	
Rettgeri	25-72	32 p.cent.	
Providencia			I9-I3
Pseudomonas	7-53	I8 p.cent.	
Moraxella			
glucidolyea			8-6
lowffi			I4-6
groupe I			2-I
Xanthomonas			I-I
Achromobacter	76	75 p.cent	

	Ecart Max. en p.cent.	Moyenne	Nombre
Flavobacterium			2-I
Faecalis alcaligenes			I-0
Acinetobacter			3-2
Aeromonas			5-5
Hemophillus Influenza	96-I00	98 p.cent.	
Ristella			I-0
Staphylocoque	74-I00	95 p.cent.	
Pneumocoque	I00	I00 p.cent.	
Méningocoque			9-8
Gonocoque			
Listeria			4-3
Welchia Perfringens			I-0
Streptocoque	54-60	57 p.cent.	
Streptocoque A			
Streptocoque Foecalis	66-I00	86 p.cent	
Mutis			
K			
D	47-I00	59 p.cent.	
B			
Haemolitique	54-6I	64 p.cent.	
Aerobacter	7I-94	95 p.cent	
Pneumoniae			7-4

Certains germes présentent une résistance primaire vis-à-vis du TMP - SMZ, c'est le cas de Mycobacterium tuberculosis et Treponema pallidum

Si nous classons les bactéries étudiées par ordre décroissant de sensibilité, nous obtenons :

Pneumocoque.....	IOO p.cent
Echérichia coli.....	98 p.cent
Citrobacter.....	98 p.cent
Protéus morgani.....	98 p.cent
Salmonella.....	97 p.cent
Enterobacter cloacae..	96 p.cent
Staphylocoque.....	95 p.cent
Aerobacter.....	95 p.cent
Protéus mirabilis.....	88 p.cent
Protéus vulgaris.....	87 p.cent
Streptocoque faecalis.	86 p.cent
Klebsiella.....	76 p.cent
Achromobacter.....	75 p.cent
Streptocoque B.....	64 p.cent
Streptocoque D.....	59 p.cent
Streptocoque (en général)	57 p.cent
Protéus Rettgeri.....	32 p.cent
Pseudomonas.....	I8 p.cent

On obtient parfois des résultats in vivo supérieurs à ceux que l'étude in vitro peut laisser prévoir.

C'est le cas du gonocoque (voir traitement des gonococcies). Ce germe est le seul, avec brucella abortus, qui possède dans la plupart des cas une sensibilité plus grande vis-à-vis du sulfamide que du TMP.

Malgré sa faible sensibilité in vitro, ce germe est remarquablement sensible in vivo puisque plus de 95 p.cent des gonococcies sont guéries par l'association. Les considérations pharmacologiques ne semblent pas pouvoir expliquer ce phénomène. S'agit-il des milieux de culture non adaptés à l'inhibition du gonocoque par le TMP - SMZ ? ou de l'importante synergie des deux constituants s'exerçant vis-à-vis de ce germe ?

Potentialisation :

Le degré de potentialisation varie d'une espèce à l'autre, et d'une souche à l'autre, dans une même espèce. D'une manière générale, cette potentialisation est maximum pour E. coli, N. gonorrhéae, Protéus, excepté pour Protéus Rettgeri, H. influenzae et Klebsiella.

Si la synergie n'est pas toujours observée in vitro, cela ne veut pas dire qu'elle n'existe pas. En effet, il suffit de faire varier le rapport $\frac{TMP}{SMZ}$ pour la faire apparaître. PECHERE (I62) a montré que la synergie était retrouvée dans 69 p.cent des 45 souches qu'il a testées, lorsque le rapport $\frac{TMP}{SMZ}$ était compris entre I/I00 et I/I0. Dans 62 p.cent pour le rapport I/I, et avec 28 p.cent des bactéries pour le rapport I/0,I.

Une relation a été mise en évidence entre le rapport des concentrations minimales inhibitrices (lire désormais C.M.I.) et le degré de synergie des deux substances. Pour BUSHBY, la proportion optimale pour obtenir la synergie est celle des C.M.I. des deux constituants. La synergie est pratiquement toujours notée lorsque les souches sont sensibles aux deux médicaments à la fois; elle est plus difficile à mettre en évidence lorsque la souche est résistante à l'un ou l'autre des antibactériens.

Pour PECHERE (I62) il existe deux catégories de bactéries : les unes vis-à-vis desquelles la synergie se manifeste, et les autres pour lesquelles les deux molécules paraissent indifférentes ou ne font qu'additionner leurs effets. Ces catégories se rencontrent quelle que soit l'espèce testée, et les niveaux d'activité de SMZ.

En I965, HITCHINGS (I06) considère que la synergie résulte du blocage simultané de deux enzymes nécessaires à la synthèse de l'acide tétrahydrofolique, l'acide dihydrofolique synthétase pour le SMZ et l'acide dihydrofolate réductase pour le TMP. Cette explication ne rend pas compte de toutes

les observations.

De même, avec les bactéries hautement résistantes à SMZ (C.M.I. supérieur à 5 000 mcg/ml), des synergies très puissantes sont relevées dans certains cas, avec des quantités faibles de SMZ, qui n'atteignent pas I/IOO de la C.M.I. Ces faits suggèrent à PECHERE (I62) l'existence d'un troisième site d'action.

Le choix du rapport $\frac{TMP}{SMZ}$ a été étudié et discuté. Actuellement, dans toutes les préparations commerciales, le rapport $\frac{TMP}{SMZ}$ est de I/5. Après administration orale, il est de I/20 dans le sérum, car le TMP diffuse beaucoup plus rapidement dans les tissus que le SMZ. Ce rapport semble justifié pour diverses raisons :

I) Nombre d'études cliniques comparent des préparations TMP - SMZ dans le rapport I/I, I/2, I/5, I/IO.
Les différences observées entre ces diverses préparations ne sont généralement pas significatives, bien qu'une impression favorable se dessine en faveur de la préparation galenique I/5.

2) L'activité du TMP in vitro est environ 20 fois plus forte que celle du SMZ, et comme la vitesse de diffusion en gélose des deux produits est la même, il est possible de charger un même disque des deux produits dans le rapport I/20.
Dans ces conditions, la corrélation in vitro-in vivo est bonne dans 80 p.cent des cas.

Néanmoins, bien des auteurs pensent que pour des affections préoccupantes, ce rapport pourrait être changé. REEVES (I70) conseille le rapport I/2, avec 500 mg de TMP dans les infections urinaires, sachant que d'un germe à l'autre, la meilleure synergie est obtenue pour des rapports parfois très différents.

Nous savons également que si le rapport I/20 se re-

trouve généralement dans le sérum, cela est loin d'être le cas dans les sécrétions bronchiques, ou dans les urines, où le rapport $\frac{TMP}{SMZ}$ se rapproche de I/I.

Finalement la potentialisation entre les effets des deux constituants a été étudiée par DARRELL (50), voir tableau ci-dessous :

	Nombre de Souches	C.M.I.		Facteur de potentialisation
		SMZ	TMP	
Staphylococcus aureus	I3	4-8	0,I2-0,5	5,4
Streptococcus pyogenes	I3	I-I6	0,25-0,5	7
Streptococcus pneumoniae	I6	2-I28	0,5 -2	8,4
Neisseria gonorrhoeae	I8	0,5-8	32-64	25
Haemophilus influenzae	26	0,5-64	0,0I-0,25	3,5
Escherichia coli	I4	4-32	0,I2-0,5	5,7
Klebsiella	7	8-64	0,5-I	4,6
Salmonella	I4	I6-I28	0,06-0,25	2,4
Shigella	8	4-I6	0,03-0,5	6,2
Protéus mirabilis	8	4-I6	0,5-2	26
Protéus vulgaris	7	4-I6	0,5-2	I0

On pourrait donc concevoir d'étudier pour une souche particulièrement résistante chez un malade donné, son meilleur rapport de synergie, puis, en fonction des données pharmacologiques connues, de calculer la composition de la préparation galénique à prescrire, connaissant la toxicité des deux constituants. En cours de traitement, une vérification de la concentration prévue pourrait être faite sur les urines, ainsi que le pouvoir bactériostatique global de l'association.

Cette méthode, longue et fastidieuse, pourrait cependant présenter de l'intérêt dans les infections urinaires chroniques, en présence d'un germe hautement résistant.

LA BACTERICIDIE :
==========

L'étude de la bactéricidie est fondamentale car bien des auteurs considèrent qu'une chimiothérapie récente ne trouve vraiment sa place en pathologie infectieuse, que si elle assure une bactéricidie suffisante vis-à-vis des germes pathogènes habituels.

Pour BOEHNI (I9) l'association est souvent capable d'exercer une action bactéricide comparable à celle de l'ampicilline, et elle est supérieure aux bactériostatiques tels que le chloramphénicol ou l'oxytétracycline.

Pour PECHERE (I62) LA BACTERICIDIE EST TOUJOURS INCOMPLETE :

"sans exception, avec toutes les souches nous avons
" trouvé des survivants, même aux concentrations
"les plus élevées, leur nombre est généralement com-
"pris entre 0,0I et I p.cent de l'inoculum initial;
"même des concentrations de I28 mcg/ml ne parvien-
"nent pas à détruire la totalité des germes".

Ceci est confirmé par SMITH (I96) qui ne parvient pas à trouver un effet bactéricide, et qui souligne que dans les mêmes conditions, une action bactéricide complète est observée pour des concentrations de l'ordre de 20 mcg d'ampicilline ou de kanamycine. L'effet "bactéricide" varie selon les espèces. S'il est médiocre pour les streptocoques A et D, en revanche avec Listeria, E.coli, Klebsiella, Protéus, Entérobacter, Providencia, Serratia, Moraxella, l'effet "bactéricide" est plus net. Ces constatations sont intéressantes en clinique, quant on connaît la résistance de ces germes aux différents antibiotiques, en particulier pour les quatre derniers cités.

Le fait que l'association n'exerce pas une action bactéricide vraie laisse à penser qu'elle ne puisse pas convenir pour les infections les plus graves, telles que les septicémies, les méningites, ou à fortiori les endocardites.

En effet, pour traiter de telles affections, il faut s'assurer d'une bactéricidie suffisante, et le nombre des survivants ne doit pas dépasser I/IO 000 bactéries ensemencées. Force est de constater qu'une activité aussi intense n'a pas souvent été observée.

Il est curieux de constater que l'ampicilline a une action bactéricide supérieure à l'association, et que les études comparatives dans le traitement des infections urinaires et de la bronchite chronique, sont en faveur de l'association.

Peut-on expliquer ce paradoxe uniquement par des considérations d'ordre pharmacologique ? ou doit-on nuancer l'intérêt de la bactéricidie vraie ? La première assertion nous paraît "à priori" plus satisfaisante.

-:-

ETUDE CLINIQUE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Avant d'aborder les divers chapîtres de l'étude clinique, nous préciserons la posologie habituellement utilisée.

Dans toutes les préparations commerciales,
- un comprimé adulte contient 400 mg de SMZ
  et 80 mg de TMP.

Nous avons parlé de "traitement standard" lorsqu'il était administré 2 comprimés matin et soir, soit une dose de
- I 600 mg de SMZ
  et 320 mg de TMP par 24 heures.

Les comprimés enfant contiennent :
- I00 mg de SMZ
  et 20 mg de TMP,

une dose de 30 mg de SMZ par kilo et par jour
de 6 mg de TMP par kilo et par jour

est recommandée pour l'enfant et le nourrisson.

Le sirop pédiatrique se donne à la dose de une cuillérée-mesure par cinq kilos et par jour. Chaque cuillérée-mesure contient :
- 200 mg de SMZ
  40 mg de TMP.

Il est aussi possible de calculer la dose à ingérer en donnant :
- 30 mg de SMZ par kilo et par jour
- 6 mg de TMP par kilo et par jour.

LE TRAITEMENT DES INFECTIONS URINAIRES

-:-

Les infections urinaires aiguës sont toujours inquiétantes pour le praticien, tant est sombre le pronostic des néphrites interstitielles dont elles peuvent être la cause.

Les études in vitro nous ont montré que l'association TMP - SMZ est efficace sur la majorité des germes trouvés dans les infections urinaires. Son action est le plus souvent nulle sur le pyocianique aussi bien in vitro qu'in vivo, bien que quelques guérisons soient mentionnées (I4I).

Avant d'aborder l'étude des différents travaux consacrés à l'expérimentation de l'association, il est nécessaire de reprendre quelques notions de pharmacologie et de pharmacocinétique.

L'association TMP - SMZ offre un intérêt par la synergie s'exerçant entre les deux molécules. Or, cette synergie varie d'une façon importante selon le rapport $\frac{TMP}{SMZ}$ utilisé.

Dans les diverses préparations commerciales, le rapport $\frac{TMP}{SMZ}$ est de I/5. En effet, pour 80 mg de TMP il y a cinq fois plus de SMZ, soit 400 mg.

A ce rapport I/5 dans la préparation galenique correspond un rapport I/20 dans le sérum et I/2 à I dans les urines, ceci en raison d'une diffusion et d'une élimination différente des deux constituants.

Le rapport I/20 est habituellement considéré comme étant le rapport idéal pour une synergie optimale. PECHERE (256) a montré que pour $\frac{I}{I00} \leqslant \frac{TMP}{SMZ} \leqslant \frac{I}{I0}$ la synergie s'exerce sur 69 p.cen

des germes, si $\frac{TMP}{SMZ} = \frac{I}{0,I}$ soit $\frac{IO}{I}$ la synergie s'exerce sur 28 p.cent des organismes testés.

La synergie est variable selon le rapport $\frac{TMP}{SMZ}$, elle l'est aussi selon le germe considéré.

Dans certains cas, l'activité de l'association s'est montrée I28 fois plus efficace que chaque constituant pris isolément. Cette constatation nous paraît importante pour deux raisons, d'abord nous voyons que le rapport trouvé dans les urines avec la préparation commerciale n'est pas tout à fait idéal, ensuite, il est possible d'envisager d'autres associations, d'un sulfamide donné avec le TMP dans un rapport spécialement étudié, donnant une meilleure activité sur un germe particulièrement résistant.
L'efficacité in vivo est bien en relation avec l'importance de la synergie in vitro. GRUNEBERG (94, 95) montre que le pourcentage de guérison passe de 80 p.cent chez les malades dont les germes n'ont pas montré de réponse plus marquée en présence des deux substances qu'en présence du SMZ seul, à IOO p.cent chez ceux dont les germes étaient IO fois plus sensibles ou plus à l'association qu'au SMZ seul, avec des valeurs intermédiaires pour les degrés intermédiaires de potentialisation.

Dans cette même perspective divers auteurs ont utilisé des préparations $\frac{TMP}{SMZ}$ dans le rapport I/2, I/4, I/5, I/8, I/IO. Il ne semble pas avoir été établi de supériorité d'un rapport donné (94, 95, I70). Mais ces études sont pratiquées globalement et aucune ne fait état d'une préparation étudiée pour un germe donné.

Nous avons conscience que sur le plan pratique, il paraît difficile actuellement d'étudier pour chaque malade présentant un germe hautement résistant, une préparation spéciale.

Des nombreux travaux comparant l'association au TMP seul et au SMZ seul, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

- les diverses associations TMP - Sulfamide se sont toujours montrées plus efficaces in vivo que le SMZ seul (II2, 94, 95).

- et généralement supérieures au TMP seul (II2).
- il n'a jamais été mis en évidence d'antagonisme entre le TMP et le SMZ (256).
- l'association s'est montrée dans certaines circonstances in (vitro) I48 fois plus efficace que chaque constituant pris isolément (256).

Si l'association est très efficace lorsque les germes sont sensibles au TMP et au SMZ, il paraît à première vue logique de la déconseiller lorsque le germe est résistant aux sulfamides, ce qui est relativement fréquent.

En fait, SOURANDER (I99) montre que des sujets présentant une infection urinaire par des germes résistant aux sulfamides répondent mieux au traitement par l'association que par le TMP seul.

Cette publication est intéressante, tant sur le plan pratique que sur le plan théorique. 55 patients, dont 52 femmes, ayant 73 ans d'âge moyen, tous hospitalisés pour infections urinaires chroniques RESISTANTES AUX SULFAMIDES in vitro. Le critère d'infections adopté fut une bactériurie $> I0^5$ bactéries/ml; le critère de guérison la disparition "significative" des bactéries urinaires après le traitement.

Les malades furent divisés en 3 groupes :

- II malades reçurent du SMZ I 600 mg/J I fut guéri,
- I9 malades reçurent du TMP 320 mg/J 8 furent guéris,
- 24 malades reçurent du { TMP 320 mg/J + SMZ I600 mg/J soit 4 c/J } 2I furent guéris.

La durée du traitement a toujours été de I5 jours. In vitro, l'association se montra plus efficace sur les Souches SMZ résistant que le TMP seul. Les CMI furent respectivement de 0,4I ± 0,54 et 0,2I ± 0,I4, mais les différences entre ces valeurs ne sont pas significatives. Cette étude confirme néanmoins que l'association est bien synergique in vivo, ce qui est fondamental.

De nombreuses expérimentations cliniques confirment l'efficacité de l'association aussi bien dans les infections urinaires aiguës que dans les infections urinaires chroniques. Nous les avons rassemblées sur un tableau pages suivantes.

NOM de 1 AUTEUR	Nombre de cas traités	Durée en Jours	Critère d'Infection	Critère de Guérison	Causes favorisantes + Obstacle	Infection urinaire aiguë	Infection urinaire chronique	Nbre ♂	Guérison en p.ce
UHRY (2IO)	22	IO			diabète 22			4	
NAVRATIL (I55)	50	6 à IO	E.C.B.U. pyurie +	stérile pyurie -	4I	23/50 46 p.cent		42	
SCHRUB (227)	20	I7			I2 diabètes 5 hémiplégies + 2 obstac.			8	25p.c
SIMON (I93)	27	3 à 33	pyurie + germes	stérile	3 diabètes I hémiplégie	27		4	93p.c
RAGER (I68)	56	5	E.C.B.U.		30 + 20 obstac.	I6			77 p.
SCHALKHAUSER (I82)	8I					37-85 p.c.	44-60p.c		
HENTSCH (IOI)	73	7 à I4		<20 000 g/ml	23 diabètes 8/I6=50p.c.	30/39 = 77 p.c.	9/I8 = 50p.c.	27	64p.c.
BARJON (8)	29	IO	germes pyurie	stérile pyurie -	IO cathéte. 2 sondages 3 adénomes	I8/I9= 95 p.c.		3	65 p.c
SCHULMAN (I85)	IOO	5 à I5		stérile 5° 7° et 30° jours	32 + 4I interventions IO obstac.	27			8Ip.c.

Nom de l'AUTEUR	Nombre de cas traités	Durée en Jours	Critère d'Infection	Critère de Guérison	Causes favorisantes + Obstacle	Infection urinaire aiguë	Infection urinaire chronique	Nbre ♂	Guériso en p.ce
GRUNEBERG (95)	56		10^5 g/ml	0 germe au 8° et 15° jours	41				88 p.c.
LEMAIRE (141)	26		pyurie +	pyurie -	24			4	68 p.c.
AUBERT (3)	50		pyurie +	?	31			33	76 p.c.
HOIGNE (109) (110, 111, 112).	207 108 42 57		 10^5 g/ml 10^5 g/ml 10^5 g/ml		 chroniques aiguës chr.+ aigüe				 78 p.c. 95 p.c. 89 p.c.
SOURANDER (200)	127		10^5 g/ml						
REEVES (170)	41 65 48		10^5 g/ml 10^5 g/ml 10^5 g/ml	0 germe 0 germe 0 germe	21 30 23			12 18 9	85 p.c. 77 p.c. 77 p.c.
WILLIAMS (224)	43 43		10^5 g/ml 10^5 g/ml		43 enceintes "				86 p.c. 88 p.c.
BRUMFITT (29)	33 24 13 10	Etude après la 4° ou 5° semaine après le traitement							73 p.c. 79 p.c. 54 p.c. 40 p.c.

Quelques études comparatives avec l'Ampicilline (I70, 9) sont notées. Elles sont en faveur de l'association.

Nous avons retenu celle de BARRY (9) : étude de "double aveugle" avec l'ampicilline à la dose de 2 g. par 24 H. portant sur 83 femmes. L'association est donnée à la dose standard.

In vitro, 75 p.cent des souches sont sensibles à l'ampicilline, 95 p.cent à l'association.

66 p.cent des malades sont guéries par l'ampicilline alors que 95 p.cent sont guéries par l'association TMP - SMZ.

Neuf malades pour lesquelles le traitement à l'ampicilline échoue sont traitées avec succès par l'association.

Une malade pour laquelle le traitement par l'association échoue est traitée sans succès par l'ampicilline, un deuxième traitement par l'association se montre efficace.

Une étude de PECHERE (I64) compare l'action de la Gentamicine (G M) à l'association.

Elle porte sur 79 malades : 37 reçurent l'association et 42 de la Gentamicine, I20 mg par jour en 3 injections en moyenne, en fonction de l'âge. Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Après 48 H. de traitement

	Nombre de cas	$b^* \leqslant I0^3$ g/ml	$5.I0^4 \leqslant b^* \leqslant I0^5$ g/ml	$b^* \geqslant I0^5$ g/ml
TMP + SMZ	37	27 : 73 p.c	I : 2,7 p.c	9 : 24,3 p.c
G.M.	42	37 : 88 "	0 : 0 "	5 : II,9 "

(b^* : nombre de bactéries par ml)

La différence n'est pas significative P = 0,05.

En calcul statistique les différences ne sont communément considérées comme significatives qu'à un seuil de $P < 0,05$.

Causes des échecs au traitement	TMP - SMZ	G M
Résistance initiale	4	3
Réinfection/autre Bactérie	3	I
Augmentation de la CMI au cours du traitement	3	I
Nombre total d'échecs	IO	5
On remarque que dans 3 cas l'association a sélectionné un mutant résistant.		

Lorsque la CMI de l'association est inférieure à 2 mcg/ml vis-à-vis du germe en cause, un effet aussi puissant et aussi rapide que celui de la Gentamycine est rapporté même si la clearance de la créatinine est comprise entre 20 et 80 ml/minute. Si la CMI est supérieure à 32 mcg/ml, comme c'est le cas avec le pseudomonas alcaligènes, certains entérocoques et providencia, l'association s'est montrée un peu moins efficace. D'autres causes d'échecs sont possibles, avant tout l'augmentation de la CMI pour le germe considéré, au cours du traitement.

Il n'est pas possible d'établir une différence significative entre les deux drogues TMP - SMZ et G M, lorsqu'elles sont données séparément; la G M s'est montrée plus efficace sur II patients ayant reçu successivement TMP - SMZ, puis G M; cette différence est due d'abord au fait que certaines souches résistantes à l'association sont sensibles à la G M.

Les résultats comparant l'ampicilline et la gentamicine à l'association ne sont pas définitifs, car l'association étant plus récente, les mutants résistants sont encore rares.

De la rapidité d'acquisition des résistances dépendra l'efficacité future du produit.

De fait, l'apparition de ces mutants semble plus rapide que ne l'avaient laissé prévoir les données pharmacologiques (I96, I64).

D'autre part, l'ampicilline et la gentamicine possèdent une action bactéricide indiscutable, ce qui n'est pas le cas de l'association (I96, I62).

Chez la femme enceinte, le produit est déconseillé comme tous les sulfamides, et en raison des dépressions médullaires possibles causées par le TMP.

Néanmoins, il faut savoir que I20 femmes furent traitées par l'association durant leur gestation; il ne fut pas mis en évidence un nombre de malformation plus important que dans un groupe témoin (224).

Seule l'appréciation des "risques" pourra guider le praticien.

Chez l'insuffisant rénal, il semble que l'association puisse être utilisée lorsque la clearance à la créatinine est supérieure à 20 ml/m, (I5). Les dosages plasmatiques sont fortement conseillés ainsi qu'une diurèse abondante, ce qui est souvent oublié.

Commentaire :

L'association TMP - SMZ nous paraît avoir une place de choix dans l'arsenal antibactérien utilisé dans les infections urinaires aiguës et chroniques (I68, I8, 200, I09, II0, II2, I70, 29, I0I, 2I8, 227, I4I, I55, I82, 8, I85, 3).

Elle semble avoir une activité comparable à celle de l'ampicilline donnée à la dose de 2 g par jour. Deux comprimés matin et soir pendant I0 à I5 jours sont recommandés dans les infections aiguës.

Une surveillance hématologique devra alors être pratiquée tous les huit jours. Elle sera plus stricte chez l'enfant

et le vieillard.

L'association peut être utilisée chez des sujets porteurs de germes résistants aux sulfamides.

Chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique, la conduite du traitement se guidera sur la surveillance des taux plasmatiques, et la surveillance de la créatinine.

La femme enceinte ne devra, en principe, pas être traitée par le TMP - SMZ.

LE TRAITEMENT DE LA BRONCHITE CHRONIQUE

-:-

La bronchite chronique représente un véritable fléau social, cette affection est en Angleterre la première cause de mortalité, en France, elle se situe au quatrième rang.

La mortalité des bronchitiques chroniques, par rapport à la population générale du même âge, est 3 à 4 fois plus élevée.

L'incidence du facteur infectieux est certaine et son traitement itératif souvent nécessaire.

Parmi les antibiotiques couramment utilisés dans les poussées évolutives, nous trouvons l'ampicilline, les tétracyclines, le thiamphénicol, qui possèdent une efficacité indiscutable.

Il nous a paru important de situer l'association TMP. SMZ dans l'arsenal antibactérien que nous utilisons habituellement

Parmi les études comparatives, nous rapportons à titre d'exemple, celle de LAL et BHALLA (I32) qui comparent les résultats obtenus avec l'association et la tétracycline.

Les conclusions sont en faveur du TMP-SMZ.

Le choix des malades porte sur 46 cas de bronchite chronique en poussée évolutive, 22 furent traités par I gramme de tétracycline par jour pendant 7 jours, 24 par l'association à la dose habituelle, 2 comprimés matin et soir, soit 320 mg de TMP et I 600 mg de SMZ.

Tous les malades furent traités en ambulatoire et furent suivis 3 semaines après le traitement. Le degré de purulence étudié comme dans l'étude de HUGUES, page suivante.

La réduction du volume de l'expectoration est significativement plus importante dans le groupe TMP - SMZ ($0,I < P < 0,0I$).

Le passage d'un degré quelconque de purulence à un degré quelconque de mucosité a été retenu. La réduction de la purulence est plus importante dans le groupe TMP - SMZ ($P = 0,0I$). Cette supériorité n'apparaît qu'à la fin de la première semaine de traitement, une semaine plus tard elle a disparu.

La comparaison microscopique de la quantité de pus présent dans l'expectoration n'est pas concluante ($P = 0,6$). Cette étude est donc semble-t-il en faveur de l'association, mais la dose de tétracycline nous paraît faible, nous sommes habitués à utiliser I,5 g à 2 g par jour dans de pareils cas.

L'étude de HUGUES (II5) nous paraît avoir été faite avec une grande rigueur expérimentale. Elle compare l'association TMP - SMZ avec l'ampicilline.

Cette étude porte sur 50 malades : 44 hommes et 6 femmes répondant à des critères sévères : ils présentaient des symptômes depuis plus de 5 ans, et en poussée évolutive entraînant l'aggravation de la dyspnée, de la toux et de l'expectoration.

L'étude fut pratiquée en simple insu, 25 malades recevant 2 g d'ampicilline pendant 7 jours, les 25 autres, 2 comprimés matin et soir de TMP - SMZ par jour (soit 320 mg de TMP et I 660 mg de SMZ pendant 7 jours).

Les deux groupes étaient homogènes, tant pour la durée de la maladie que pour le nombre d'hospitalisations au cours des trois années précédentes.

L'examen des crachats fut pratiqué tous les jours et furent notés : le volume de l'expectoration, l'évaluation de la purulence de M_I à P_3, des cultures avec antibiogrammes sur milieu oxoïd avant et après traitement. Une numération formule fut pratiquée avant et après l'expérimentation.

<u>Résultats</u> : une différence statistiquement significative est retrouvée en faveur du groupe TMP - SMZ, en ce qui concerne :

- le volume de l'expectoration ($0,05 > P > 0,01$)
- la purulence de l'expectoration ($P = 0,036$)
  le traitement ayant été considéré comme efficace lorsqu'il faisait passer une expectoration principalement purulente $P_I - 3$ à une expectoration principalement mucoïde M I-2, cette transformation est observée chez 23 des 25 malades traités par le TMP - SMZ, alors qu'elle n'est trouvée que chez I6 malades traités par l'ampicilline.
- l'évolution clinique : 24 des 25 malades répondirent bien à la thérapeutique dans le groupe TMP - SMZ, contre I9/25 dans le groupe de l'ampicilline.

L'élimination des germes pathogènes n'est pas significative ($P = 0,10$). L'association a éliminé les germes pathogènes chez I5 malades sur I6, alors que l'ampicilline ne l'a fait que dans 3 cas sur I3.

Les tests de sensibilité des germes isolés montrèrent que 2 H.influenza et I pseudomonas étaient résistants au TMP - SMZ, alors que I klebsiella, I staphylocoque pyogène et 2 pseudomonas aeruginosa étaient résistants à l'ampicilline.

Le malade infecté par une souche résistante de staphylocoque répondit bien au traitement par l'ampicilline, son expectoration fut stérilisée.

Aucun effet secondaire n'a été relevé.

L'association est efficace sur H.influenza et sur Klebsiella pneumoniae qui furent le plus souvent rencontrés.

L'auteur se demande si le rapport des deux constituants de l'association est satisfaisant.

Avant de conclure, nous rappelons que les études pharmacocinétiques de J.C.PECHERE (I5, I6, I63) nous ont montré que la concentration de TMP dans les sécrétions bronchiques était bien supérieure à celle du SMZ. Le rapport de synergie maximale semble être de 20/I, cette valeur est retrouvée généralement dans le sérum.

Dans les sécrétions bronchiques, elle est aux environs de I, ce rapport n'est sûrement pas idéal (I62) tant pour la thérapeutique que pour la corrélation in vitro-in vivo, les antibiogrammes se pratiquant avec des disques contenant l'association dans le rapport 20/I.

L'éventuelle apparition de résistances est aussi une difficulté. Jusqu'au début de l'année I972, l'apparition des résistances au TMP paraissait fort lente. SMITH (I96) pourtant avait déjà obtenu in vitro une résistance rapide au TMP. Mais le travail le plus éloquent nous paraît être celui de MAY (229) qui étudie 2IO souches d'H influenza et qui trouve 52 % de souches résistantes, 82 p.cent des sujets résistants avaient déjà été traités par l'association. Il faut préciser que 45 des 63 malades étaient atteints de mucoviscidose ayant subi un traitement au long cours, et que, de ce fait, on se trouve dans des conditions particulières.

L'association TMP - SMZ doit être considérée comme traitement majeur des bronchites chroniques en poussée évolutive. Son action est vraisemblablement supérieure à celle de la tétracycline. Sa supériorité par rapport à l'ampicilline, affirmée par HUGUES (II5), d'autant que cette dernière possède une action bactéricide beaucoup plus nette que l'association, demande à être confirmée. La toxicité de l'association paraît plus grande que celle de l'ampicilline.

Des études comparatives avec le thiamphénicol sont souhaitées.

Une apparition rapide de résistances bactériennes est possible.

La dose de 2 comprimés matin et soir pendant IO à

I5 jours est recommandée. Des doses de 3 comprimés matin et soir sont plus efficaces, mais entraînent des effets secondaires trop importants (I67), surtout au cours de la deuxième semaine de traitement. Il est proposé d'utiliser 6 comprimés par jour, la première semaine, et quatre comprimés la deuxième.

Il n'est cependant pas prouvé que ce type de traitement entraîne moins d'effets secondaires que le traitement standard à quatre comprimés par jour.

TRAITEMENT DES INFECTIONS URO-GENITALES MICROBIENNES
Gonococciques ou non

-:-

Tous les auteurs s'accordent pour estimer que les affections gonococciques sont en constante augmentation.

Les statistiques n'ont que peu d'intérêt lorsqu'on sait que moins de 5 p.cent des praticiens font une déclaration. Cependant, l'O.M.S. constate depuis 1950, dans une étude portant sur II pays, une recrudescence d'année en année des cas traités.

Par ailleurs, le perfectionnement des techniques de recherche a permis de mettre en évidence la fréquence de plus en plus grande d'infections non gonococciques et de syndrome à étiologie mixte ; ainsi sur I 000 malades portant une urétrite non gonococcique (I9I, I92) :

I6 p.cent sont à trichomonas vaginalis,
I7 p.cent sont à champignons ou levures,
0,4 p.cent sont à Tric virus,
29 p.cent à germes divers,
I6 p.cent à étiologie mixte.

Pour ce qui est du traitement des gonococcies : de nombreux antibiotiques sont actifs in vitro, PHILLIPS (I66) compare les CMI de I2 antibactériens sur 96 souches de Neisseria Gonorrhoeae, l'efficacité in vitro des drogues, par ordre décroissant, est la suivante :

I - Pénicilline
2 - Erytriomycine
3 - Rifampicine
4 - Tétracycline
5 - Doxycycline

6 - Gentamicine
7 - Kanamycine
8 - Streptomycine
9 - Clindamycine
IO - Lincomycine
II - Sulfamethoxazole
I2 - Trimethoprime.

Nous constatons que le SMZ et la TMP pris isolément, sont parmi les antibactériens les moins actifs sur le gonocoque. Ce fait, à lui seul, pourrait nous amener à éliminer l'association dans le traitement de ce type d'affection.

En fait, une synergie importante existant entre SMZ et TMP, aussi bien in vitro qu'in vivo, semble placer l'association parmi les meilleurs traitements des gonococcies.

La Pénicilline reste le traitement de référence, mais elle a deux inconvénients : le premier est de masquer une syphilis éventuellement associée, le deuxième de voir augmenter sensiblement sa résistance vis-à-vis de Neisseria Gonorrhoeae, en effet (5) :

en I96I, 0,3 millions d'unités de Pénicilline suffisaient à traiter une gonococcie dans 96 p.cent des cas.

en I965, I,2 millions d'unités sont nécessaires pour guérir 82 p.cent.

en I966, I,2 millions d'unités sont nécessaires pour guérir 62 p.cent.

en I970, 2,4 millions d'unités donnent 9I p.cent de résultats satisfaisants.

C'est pourquoi une association n'ayant pas d'action sur le tréponème in vivo (I9I, I92, 49), ayant une bonne activité sur le germe considéré, présente un intérêt incontestable.

Quelques conseils dans le diagnostic et le traitement sont rappelés par SIBOULET (I9I, I92).

Traitement synchronisé avec la, le ou les partenaires : ce point nous paraît particulièrement important, car il semble bien être la cause principale des échecs thérapeutiques.

Les deux tableaux ci-après nous montrent que la plupart des auteurs utilisant l'association obtiennent des résultats satisfaisants dans 92 et 96 p.cent des cas.

Deux types de traitements sont proposés :

- le premier est le "traitement minute" (I9I, I92) :
  soit 8 comprimés de TMP - SMZ en une seule prise pour les cas habituels,
  soit 8 comprimés en une prise, la même dose étant reconduite le lendemain, dans les formes traînantes.
- le deuxième est le traitement "classique", à la dose de 4 comprimés de TMP - SMZ par jour pendant 3 à 6 jours.

Ces deux traitements paraissent donner des résultats comparables.

Chez la femme toutefois, les résultats sont moins bons, pour les deux types de traitement, ceci est habituel avec tous les antibiotiques, étant donné la multiplicité des sites microbiens, et le manque de symptôme qui amènent à consulter tardivement.

Certains auteurs signalent qu'une sécrétion urétrale post-gonococcique est plus fréquente après un traitement par la Pénicilline qu'avec les autres antibiotiques. Cela serait dû au fait que la Pénicilline n'a aucun effet sur les mycoplasma et même, selon certains, elle favoriserait leur prolifération. Le TMP - SMZ ne favorise probablement pas l'accroissement du mycoplasma. Ce fait expliquerait la rareté des secrétions matinales, des brûlures méatiques, ou urétrales dans les jours suivant le traitement

minute proposé (I9I).

Les traitements les plus couramment utilisés dans le traitement des gonococcies sont :

- La Pénicilline à des doses variant de 2,4 M. d'unités à I2 M. en IM. (dose globale).
- La Kanamycine, 0,5 g par jour IM. pendant 5 jours.
- La Spiramycine, 6 comprimés par jour pendant 6 jours.
- Le Thiamphénicol, 6 comprimés par jour pendant 5 jours.

Parmi ces traitements dont l'efficacité est incontestable, nous pouvons introduire l'association TMP - SMZ, soit en traitement minute : 8 comprimés par jour en une prise, soit en traitement classique : 4 comprimés par jour pendant 5 jours. Elle possède l'avantage sur la Pénicilline de ne pas masquer une syphilis et l'inconvénient de ne pas être utilisable en toute sécurité chez la femme enceinte.

En cas de rechute, il paraît souhaitable d'utiliser la procaïne-pénicilline à la dose de 900 000 U/jour, pendant 3 jours.

Dans le traitement des urétrites non gonococciques, pratiquement tous les auteurs, soulignent le manque d'efficacité de l'association (I9I, 37, 49, I92). La Tétracycline, I g par jour pendant 4 jours paraît être le traitement le plus efficace (49).

URETRITE GONOCOCCIQUE CHEZ LA FEMME

	Dose en gr/jour	Posologie (comprimés)	Durée du Traitement	Nombre de malades	Guérison en p.cent	
CARROLL (37) I969	0,32 TMP / I,6 SMZ	4 unique	5 jours	5I	93 p.cent	le gonococcoque disparut après I dose unique chez 48 femmes.
CSONKA (49) I969	0,48 TMP / I,6 SMZ	4	4 jours	59	83,4 p.c.	
SIBOULET (I9I)	0,64 TMP / 3,2 SMZ	8 unique	I jour	32	87 p.cent	
"	0,64 TMP / 3,2 SMZ	8 unique	I jour	86	9I p.cent	
"	0,64 TMP / 3,2 SMZ	8	I jour	23	78 p.cent	
SCHOFIELD (I84)	0,48 TMP / I,6 SMZ	2 + 2	5 jours	II5	97,8 p.c.	

U.G.	Dose en Gr/jour	Posologie (comprimés)	Durée du Traitement	Nombre de malades	Guérison en p.cent	
CSONKA (49) I967	0,4 TMP / 2 SMZ	I + I non standard	4 jours	42	93 p.cent	
MEYER-ROHN I967	0,25 TMP / 0,5 SMZ	I + I non standard	?	I5	75 p.cent	dose vraisemblablement insuffisante.
WRIGHT (226) I969	0,32 TMP / I,6 SMZ	2 + 2	5 jours	86	66 p.cent	45 p.cent des cas d'échec restaient porteurs de germe. TRAITEMENT CONTRE-INDIQUE.
CARROLL (37) I969	0,32 TMP / I,6 SMZ	4 unique	5 jours	I36	95,5 p.c.	Gonocoque disparu après I Jour de traitement chez I26 sur I32. malades.
ARYA (5) I969	0,32 TMP / I,6 SMZ	4 unique	3 jours	I07	96 p.cent	2,4 M.de procaïne Péni.donnent 9Ip.c. association pas plus intéressante que tétracycline.
CSONKA (49) I969	0,48 TMP / 2,4 SMZ	3 + 3	4 jours	I62	95,6 p.c.	
SIBOULET (I9I) I97I	0,64 TMP / 3,2 SMZ	8 unique	I jour	266 57	93 p.cent 96 p.cent	
HEWITT (I03) I97I	0,43 TMP / 2,4 SMZ	3 + 3	5 à 6 J.	53	entre 75 et 92 p.c.	I0 malades perdus de vue d'où imprécision des résultats.

URETRITE GONOCOCCIQUE CHEZ L'HOMME

(suite)

U.G.	Dose en Gr/jour	Posologie (comprimés)	Durée du Traitement	Nombre de malades	Guérison en p.cent	
HEWITT (I03) I97I	0,40 TMP / 3,2 SMZ	5	5 jours	32	94 p.cent	
"	0,80 TMP / 49 SMZ	I0 unique	I jour	20	95 p.cent	

LES SALMONELLOSES

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Bien que les cas de typhoïde en France soient peu fréquents, en comparaison des zones de grandes endémies où ont été faites la plupart des études publiées, nous voulons souligner l'intérêt des TMP - SMZ dans cette affection.

Depuis ces vingt dernières années, le chloramphénicol représente le traitement de choix, il faut cependant constater que la durée de la défervescence thermique a progressivement augmenté, elle était de 3,5 jours en I948, et serait de 6,2 jours actuellement (I23). Les "porteurs sains" ne sont pas affectés par le traitement (I23). Le chloramphénicol a été incriminé comme cause majeure des anémies aplastiques médicamenteuses, ses effets leucogènes sont connus (I23). C'est pourquoi de nombreux produits ont été comparés au chloramphénicol, l'ampicilline, le nirigazol, la furazolidine....., aucun ne s'est montré supérieur.

Certaines études font état de l'efficacité de l'association dans les fièvres typhoïdes (I88, 223, I80, 70). D'autres, parmi lesquelles nous avons retenu celle de KABBAGE au Maroc (I24), semblent prouver la supériorité de l'association par rapport au chloramphénicol (I30).

KABBAGE compare deux séries de 5I malades, l'une traitée par le TMP - SMZ, l'autre par le chloramphénicol. Les résultats sont meilleurs dans la première série.

- tous les malades ont présenté une hémoculture positive.
- dans le groupe TMP - SMZ, il s'agissait 47 fois de B.d'Eberth, 3 fois d'un para A et une fois d'un para B.

Le groupe chloramphénicol est identique :
47 B.d'Eberth, 3 para A, I para B.

- l'âge des malades est semblable dans les deux groupes.
  24 enfants et 27 adultes (> I2 ans) dans le groupe TMP - SMZ.
  26 enfants et 25 adultes dans le groupe chloramphénicol.

- les deux groupes sont tout à fait comparables quant à l'importance de la température à l'admission et à la forme clinique de la maladie.

- pour le groupe TMP - SMZ, la dose standard (2 comprimés matin et soir) a été adoptée , aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, dans certains cas où le syndrome infectieux était particulièrement sévère, la posologie fut augmentée, parfois doublée. Le traitement a été continué 4 à 5 jours après l'apyrexie, il a varié, selon les cas, de I2 à I5 jours.

- pour le chloramphénicol, les auteurs, après avoir fait une étude sur I558 cas de fièvre typhoïde, préconisent d'une manière systématique la dose de I g par jour, répartie en 4 prises dès le ler jour et arrêt brutal le I5° jour.
  750 mg pour les enfants de I0 à I4 ans.
  500 mg pour le jeune enfant.

Dans les deux séries, une corticothérapie est entreprise si l'apyrexie n'est pas obtenue au 6° jour à la dose de 0,5 mg/kg de prednisone.

Résultats thérapeutiques :

Dans les deux groupes, la réponse de la fièvre au traitement est presque similaire. Cependant, il semble que la défervescence soit un peu plus rapide avec le TMP - SMZ.

- sur les 5I malades traités par le TMP - SMZ, 49 furent guéris, et les deux autres le furent finalement par le chloramphénicol.

  dans le groupe chloramphénicol, il y eut deux décès, un cas d'hémorragie intestinale chez un malade ayant présenté par ailleurs une parotidite qui est d'un facheux pronostic. L'autre décès est dû aux effets du choc endotoxinique, le malade est décédé dans un tableau de purpura généralisé avec hémorragie digestive terminale.

  dans ce groupe, 4 malades présentaient des manifestations, telles que, collapsus, chute de la TA., assourdissement des bruits du coeur, qui ont toutes regressé sous l'effet du traitement symptomatique.

- dans le groupe TMP - SMZ, il n'y a pas eu de rechute.

  dans le groupe chloramphénicol, il y a eu 2 rechutes, dont I cas a été traité par TMP - SMZ, l'autre à nouveau par le chloramphénicol.

- un contrôle hématologique a été pratiqué au début et à la fin du traitement; aucune perturbation ne fut notée; un exanthème généralisé avec prurit fut observé au II° jour, il disparut à l'arrêt du traitement dans le groupe TMP - SMZ.

- les résultats sur les 3I malades traités par le TMP - SMZ sont nettement supérieurs à ceux (5I malades) traités par le chloramphénicol.

Certains auteurs pensent que le TMP - SMZ ne possède pas la même efficacité que le chloramphénicol, et conseillent de revenir au traitement classique (88, I86).

SCRAGG et RUBIDGE (I86), sur une série de I03 enfants traités par le TMP - SMZ, comparés à 40 autres enfants trai-

tés par le chloramphénicol, considèrent que :

"la réponse bactériologique du TMP - SMZ n'est pas "satisfaisante, le chloramphénicol reste le traite-"ment de choix, la surveillance hématologique doit "être rigoureuse même aux doses conseillées".

Les résultats cliniques de cette étude sont d'emblée contestables car les doses utilisées nous paraissent insuffisantes. En effet, les laboratoires conseillent d'administrer :

- 8 mg de TMP par Kg et par jour,
- 40 mg de SMZ par Kg et par jour.

Or, la moitié de cette dose fut utilisée alors que la plupart des auteurs ont doublé la dose standard pour les cas de fièvre typhoïde.

Malgré ces faibles doses, deux neutropénies sévères sont signalées, l'une à 698, l'autre à 600 éléments par mm^3.

L'association TMP - SMZ possède une action égale et peut être supérieure à celle du chloramphénicol, dans le traitement des fièvres typhoïdes de l'adulte pour beaucoup d'auteurs (I23, I24, I30).

Chez l'enfant, il semble préférable d'utiliser le chloramphénicol.

Il est probable que la toxicité du TMP - SMZ est inférieure à celle du chloramphénicol, mais ceci demande à être confirmé.

Le TMP - SMZ, à la dose standard pendant une quinzaine de jours, et le chloramphénicol semblent être les deux traitements les plus efficaces dans ce type d'affection.

Il est donc possible d'utiliser l'une des thérapeutiques en cas d'échec de l'autre. Ceci paraît être particulièrement intéressant chez les "porteurs rebelles".

TRAITEMENT DES MENINGITES PURULENTES

-:-

La traversée de la barrière méningée est satisfaisante puisque 44 p.cent du SMZ et 52 p.cent du TMP se retrouvent dans le liquide céphalo-rachidien (I30).

In vitro, les germes habituellement rencontrés dans les méningites purulentes sont sensibles au TMP - SMZ.

Mais le pouvoir bactéricide est bien inférieur à celui de l'ampicilline par exemple (I96).

Des études comparant un traitement par : pénicilline + sulfamide + chloramphénicol à l'association, sont nettement en faveur de cette dernière, la mortalité passant de 42 p.cent à 20 p.cent (I30) pour des formes sévères hospitalisées tardivement. (Les études portant sur le TMP - SMZ, bien que pratiquées dans le même hôpital sont plus récentes que celles portant sur les trois antibactériens. Il est probable que les progrès dans les techniques de réanimation majorent les résultats obtenus par le TMP - SMZ).

Quelques études cliniques font état de très bon résultats dans cette affection par l'utilisation du TMP - SMZ seul; on peut citer BOLLETI (22) I5 cas, KABBAGE (I24) 24 cas, LAFAIX (I30) 40 cas, FELIX (69) 20 cas.

Il ne paraît pas raisonnable de traiter une méningite purulente par le TMP - SMZ seul, car les résultats obtenus par l'ampicilline paraissent supérieurs. Certains proposent l'association ampicilline - TMP-SMZ dans ce type d'affection. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'étude faisant état de ce groupement antibactérien.

TRAITEMENT DES AFFECTIONS A STREPTOCOQUE HEMOLYTIQUE

-:-

Les études in vitro sont peu nombreuses.

40 à 50 p.cent des streptocoques β se montrent résistants à l'association.

La pénicilline ordinaire, même par voie buccale (oracilline*, ospen*) reste le traitement le plus efficace sur ce germe.

L'association TMP - SMZ est contre-indiquée dans toutes les affections dont l'origine streptococcique est probable ou certaine (angine, scarlatine, rhumatisme articulaire aigu, érysipèle.....).

-:-

LES EFFETS SECONDAIRES

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

IV - EFFETS SECONDAIRES

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Nous avons volontairement donné une place importante à ce chapitre, afin de nous faire une idée aussi objective que possible des incidents et accidents provoqués par l'association TMP - SMZ.

Trois grands types d'effets secondaires sont observés :

I) Les troubles digestifs,

2) Les manifestations cutanées,

3) Les manifestations hématologiques.

I - LES TROUBLES DIGESTIFS :

- Ce sont essentiellement des gastralgies, et plus rarement des vomissements qui sont relevés dans I à 2 p.cent des cas. Ils cèdent au traitement symptomatique et ne nécessitent généralement pas l'arrêt du traitement antibactérien.

- Par contre, il semble que la flore intestinale soit bien conservée, comme l'a montré NAFF (I53), et aucune diarrhée n'a été signalée dans la littérature.

II - LES MANIFESTATIONS CUTANEES :

Elles sont de trois types :

A) Les éruptions cutanées bénignes,

B) Les syndromes cutanés graves,

C) Les éruptions purpuriques liées à une thrombocytopénie qui seront étudiées avec les troubles hématologiques.

A) Les éruptions cutanées bénignes :

Les éruptions de type allergique sont fréquentes. Les pourcentages varient selon les auteurs, nous pensons qu'ils sont de l'ordre de 6 à 7 p.cent.

A titre indicatif, le même type de réactions est retrouvé :

- dans 7 p.cent des cas avec l'ampicilline (252) quel que soit le mode d'administration.
- dans 2,7 p.cent des cas avec les autres pénicillines. Le "rash" étant plus fréquent par voie parentérale.

Les signes disparaissent spontanément avec l'arrêt de la thérapeutique, ils sont sans lendemain.

On a longtemps pensé que le SMZ était le seul responsable, en fait la TMP est également capable de provoquer des réactions allergiques de ce type (97).

B) Les syndromes cutanés graves :

L'érythème polymorphe, le syndrome de Steven-Johnson et le syndrome de Lyell sont des affections rares. Certains auteurs estiment que l'incidence de ces affections, après administration d'un sulfamide, est de l'ordre de I pour IO 000 (252). En effet, les sulfamides sont réputés comme étant une cause fréquente de ces affections.

Il semble que plus la durée d'action du sulfamide est longue, plus le risque de voir apparaître un syndrome cutané grave est fréquent. Ainsi les sulfamides "retard" sont le plus souvent incriminés. Le sulfamethoxazole, qui possède une action "semi-retard" devrait être moins iatrogène. Il semble également que plus la fixation du sulfamide aux protéines plasmatiques est importante, plus grand est le risque de voir apparaître ces syndromes. Le SMZ se fixe à

66 p.cent sur les protéïnes plasmatiques (SCHWARTZ 249).

Nous ne possèdons malheureusement pas de statistique importante sur ce produit, nous savons simplement (252) que sur IIO 000 noirs-Africains traités par les sulfamides (sans autre précision), 2,6 p.cent ont fait une réaction cutanée et II sont morts à la suite d'un syndrome de Lyell ou de Steven-Johnson, soit un décès pour IO 000 cas traités. Cette importante mortalité sera discutée plus loin. Parmi les nombreux cas publiés dans le cadre de la sulfamidothérapie, nous avons retenu celui d'un syndrome de Lyell secondaire à la prise de l'association TMP - SMZ.

Une observation du Syndrome de LYELL compliqué secondairement de troubles du rythme après absorption de TMP - SMZ, est rapportée par CHANIAL (42) :

"Madame Jeanne G....., 80 ans, sans antécédent pa-
"thologique notable, présente au 40° jour d'évolution d'u-
"ne hépatite virale, une infection urinaire, alors que l'at-
"teinte hépatique clinique et biologique pouvait être consi-
"dérée comme guérie. Elle reçoit 4 comprimés par jour de
"TMP - SMZ. Au II° jour de traitement, au cours d'une pous-
"sée fébrile à 39°, apparaît une atteinte cutanée formée de

"- un exanthème des joues et un enanthème buccal,
"- un purpura pétéchial et ecchymotique sur de vastes pla-
" cards d'érythème intense aux coudes, aux avant-bras, au
" tiers inférieur et antérieur des cuisses, des genoux et
" des jambes.

"Le médicament est aussitôt arrêté; 48 heures plus
"tard, la température est à 40°. Les lésions érythémateu-
"ses et purpuriques s'intensifient sans être plus étendues.
"Il apparaît un <u>décollement</u> épidermique spontané, maximum
"sur les joues où apparaissent des bulles flasques. Le
"signe de NIKOLSKY absent en peau saine, se retrouve sur les
"lésions cutanées et en bordure de celles-ci.

"Il faut noter que la malade avait reçu au cours de
"son hépatite de la prednisone, de la vitamine K.I, et qu'el-
"le avait présenté une conjonctivite bilatérale qui avait
"guéri spontanément après antibiocorticothérapie locale.

"Une étude histologique est pratiquée (Pr. Agrégé "MOULIN) qui conclut en faveur d'un aspect compatible avec "un syndrome de Lyell au début. Un traitement en perfusion "est aussitôt institué : Prednisone I40 mg + 80 mg de Genta-"micine + I2 g d'acide amino-caproïque (Capramol). En "24/48 heures, les lésions et la température disparaissent. "La corticothérapie fut continuée 2 mois, la réparation cu-"tanéo-muqueuse est obtenue en 3 semaines, une pigmentation "résiduelle persiste.

"Troubles du rythme :

"Le I5 Mars, l'E.C.G. est normal, avec cependant "quelques troubles de la repolarisation semblant indiquer "une insuffisance coronarienne latente, fréquente à cet âge.

"Le I6 Mars, au 6° jour du Syndrome de Lyell, aspect "de bloc sino-auriculaire, troubles de la repolarisation de "type ischémique sous-épicardique.

"Le I7 Mars :

"- tachycardie paroxystique I30/M par fibrillation auricu-
" laire.
"- le soir même, tachysystolie auriculaire, la fréquence au-
" riculaire est à 260 avec bloc auriculo-ventriculaire 2/3
" ou 4/I.

"Le I8 Mars, retour du bloc A.V. à 36 par minutes. "Ce même trouble persiste jusqu'au 5 Avril, date à laquelle "se rétablit spontanément et définitivement le rythme sinu-"sal".

Commentaire :

Dans ce syndrome, l'origine virale de l'hépatite pourrait être mise en cause, mais il s'est produit trop tardivement, (le temps de latence admis étant de I0 à 30 jours). Il est pourtant légitime d'admettre que l'administration du médicament a trouvé un terrain fragilisé et "préparé" par l'aggression virale (MILLIET).

Bien que la responsabilité du TMP - SMZ ne puisse être affirmée, une telle observation invite à la prudence dans son utilisation, en particulier chez les sujets âgés ou porteurs d'éléments fragilisants.

Pour ce qui est des troubles du rythme la responsabilité de l'association est tout-à-fait improbable.

III - LES MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES :

Nous les avons classées de la manière suivante :

I) Les petites cytopénies.

2) Les cytopénies majeures :

A) Cytopénies majeures portant sur une lignée
a - agranulocytose et granulopénies profondes
b - les leucopénies importantes
c - les thrombopénies.

B) Cytopénies majeures portant sur deux lignées.

C) Les pancytopénies.

3) Les modifications hématologiques en cas de carence en acide folique ou en vitamine BI2 préexistante.

I) Les petites cytopénies :

Elles sont très fréquemment signalées et toujours reversibles. Nous n'avons retenu que celles qui nous paraissaient significatives.

Les leucopénies sont les plus fréquentes (I05, 27, 238, II2, I86) à type de neutropénies (238, 239, I4I, I42).

Les thrombopénies ne sont pas rares (II0, 252, II2, 239).

Les anémies sont un peu moins souvent rencontrées (I86).

Leur fréquence est très diversement appréciée, elle doit être de l'ordre de I à 4 p.cent.

Il est important de connaître et de dépister ces incidents, car certains accidents hématologiques ont commencé par une atteinte progressive de l'une des trois lignées.

2) Les cytopénies majeures :

A) Les cytopénies majeures portant sur une lignée :

a) - Les agranulocytoses et granulopénies profondes :

Nous avons volontairement regroupé les agranulocytoses vraies (o neutrophile) et les neutropénies profondes < à 500 neutrophiles par mm^3, le pronostic de ces deux manifestations étant le même.

Plusieurs publications font état d'agranulocytose :

- 3 cas associés à 3 thrombopénies CRICHTON (235)
- 2 cas PALVA (232)
- I cas associé à une thrombopénie NOHAN (I49)
- I cas PAULLEY (I59).

D'autres agranulocytoses ou granulopénies profondes sont rapportées dans le tableau de la page suivante, nous avons également recueilli une observation personnelle :

Monsieur BEA..... Adolphe, 65 ans, est hospitalisé à BAYEUX pour une sinusite le 28 Janvier I972.

Il est traité par l'association TMP - SMZ pendant 40 jours, à la dose habituelle de 2 comprimés matin et soir. Apyrétique à l'entrée et jusqu'au 35° jour du traitement, sa température monte alors à 39°5 en deux jours.

- la première numération formule est demandée au 40° jour du traitement : elle montre 700 globules blancs dont 4p.cent de polynucléaires neutrophiles.

Le traitement est aussitôt arrêté, et une ponction médullaire demandée. "Les différents étalements ne permettent pas, étant donné la rareté des éléments, d'en faire une numération. On ne voit effectivement que quelques éléments de la série rouge, quelques blastes et quelques lymphocytes. Il n'a été rencontré aucun élément de la série granuleuse. Par contre, on voit quelques mégacaryocytes, et des plaquettes très souvent disposées en amas".

AGRANULOCYTOSE ET NEUTROPENIES PROFONDES

NOM de l'AUTEUR	Durée traitement Jours	Nombre de polynucléaires neutrophiles (P.N.) (chiffre absolu par mm^3)	MYELOGRAMME	EVOLUTION
PAULLEY (I99)	I9	0 P.N	Moëlle riche en myélocytes et métamyélocytes. Zéro neutrophile	Favorable en IO jours.
OBSERVATION PERSONNELLE	40	0 P.N	Moëlle très pauvre.	Favorable en IO jours
DESTAING (55)	2I	4I P.N	Aspect de blocage post-myélocytaire.	Favorable en 7 jours.
EVANS (63)	36	25 P.N	Hypoplasie myéloïde	Favorable en 5 jours.
ROULLEAU (I78)	I2	I20 P.N	Aspect de blocage myélocytaire	Favorable en 8 jours.

- Au 43° jour, 600 globules blancs avec 0 p.cent de polynucléaires neutrophiles.
I p.cent polynucléaires éosinophiles,
96 p.cent de lymphocytes,
3 p.cent de monocytes,
(275 000 plaquettes,
série rouge normale).

- Au 46° jour : 900 globules blancs avec I p.cent de polynucléaires neutrophiles (et 480 000 plaquettes).

- Au 5I° jour, 4 400 globules blancs avec 43 p.cent de polynucléaires neutrophiles.

Le malade est traité par l'association pénicilline-colistine, des androgènes et de la déxaméthasone. Il sort au 60° jour, après une période d'agranulocytose d'une dizaine de jours.

On ne remarque pas d'anémie ni de thrombocytopénie dans le sang périphérique.

Discussion :

Nous avons ainsi relevé I2 cas d'agranulocytose ($<$ à 500 éléments/mm^3). Les agranulocytoses ne se produisent pas nécessairement après un traitement prolongé; sur les I2 cas, 6 fois l'agranulocytose apparaît avant le I5° jour de traitement et dans les autres observations avant le 2I° jour. Dans deux cas, le traitement a duré 40 jours.

Les doses utilisées sont habituellement de quatre comprimés par jour, une seule fois le traitement a été de 6 comprimés par jour pendant 8 jours (I49), parfois les doses sont plus faibles 3 et même 2 comprimés par jour (I78).

Les malades ont le plus souvent dépassé 60 ans, trois ont moins de 25 ans.

Les médications associées ne sont pas toujours indiquées par les auteurs.

Dans les cas que nous rapportons, diverses médications furent conjointement utilisées.

I) Une solution ophtalmique contenant de la colistine, du chloramphénicol et de l'hydrocortisone (bacicoline*). Si nous ne connaissons pas d'agranulocytose provoquée par la colistine, il a été publié le cas d'une agranulocytose avec thrombocytopénie et anémie modérée chez un malade de 36 ans ayant reçu une solution aqueuse à 0,5 p.cent de chloramphénicol en gouttes oculaires pendant 23 mois. Ce malade appartenait à une famille présentant une hypersensibilité au chloramphénicol (252).

2) De l'Aspirine, 0,5 g matin et soir pendant 22 jours. Si les perturbations plaquettaires sont bien connues, les anémies hémolytiques sont plus rares. Cinq cas de pancytopénies sont signalés chez des femmes ayant absorbé de l'aspirine durant une période prolongée. La quantité d'aspirine absorbée était comprise entre I,5 et 20 Kg. Une anémie mégaloblastique a également été signalée (252).

3) Une solution auriculaire, contenant de la néomycine et de la polymixine B (Antibio-synalar*). Aucun incident hématologique causé par ces deux antibiotiques en solution auriculaire n'a été signalé à notre connaissance. Cette préparation contient également du propylène-glycol, de l'acide citrique, du nitrate-phényl-mercurique. Ces substances sont répertoriées, et aucun incident hématologique n'est signalé (252).

4) De la vitamine C. Des cas d'anémie hémolytique ont été publiés chez des sujets ayant un déficit en glucose-G_6-phosphate-déhydrogénase.

5) Des suppositoires contenant des produits hydrosolubles, de l'essence de térébentine à 0,2 p.cent, pendant 39 jours (Ozotine*) (une thrombocytopénie a été signalée chez un enfant ayant absorbé accidentellement une dose indéterminée de térébentine (252).

Nous pourrions donc retenir le chloramphénicol, mais la fréquence des accidents causés par des préparations ophtalmiques est rarissime.

L'aspirine également pourrait être incriminée, mais nous sommes bien loin des I,5 Kg de substances ayant été accusés de provoquer une pancytopénie.

Sans pouvoir écarter formellement le chloramphénicol, l'aspirine ou même l'ozotine*, il semble hautement probable que l'association TMP - SMZ soit responsable de l'agranulocytose.

Dans un cas rapporté par EVANS (63), plusieurs substances avaient été administrées durant le mois qui précéda l'agranulocytose : Prochlorparazène, promethazine, pholcodine, phényltaloxamine, magnesium trisilicate, ces substances furent prescrites après le début des manifestations urticariennes, fièvre et vomissement, donc au 23° jour du traitement par l'association. La prochlorpérazine et la promethazine sont bien connus pour donner des leucopénies.

L'agranulocytose n'est pas toujours isolée, puisqu'une thrombocytopénie sévère est signalée quatre fois.

L'atteinte médullaire et l'évolution de ces agranulocytoses ressemblent à celles provoquées par le Pyramidon.

Il n'est peut être pas inutile de rappeler que ROULEAU (I78), à propos de I9 cas d'agranulocytose aiguë d'origine médicamenteuse, trouve :

I3 cas	d'agranulocytose	au pyramidon,
I cas	"	au phénindione (Pindione*)
I cas	"	au carbimazole (Ne-Mercazole*)
I cas	"	au TMP - SMZ (Bactrim* - Eusaprim*)
I cas	"	à la cefalotine (Keflin*)
2 cas	"	où plusieurs thérapeutiques ont été utilisées Céfalotine + Phénobarbital + Centrophenoxine.

Nous remarquons que le Pyramidon est le grand pourvoyeur de ces accidents sévères.

Les anglo-saxons considèrent que les cas d'agranulocytose après administration d'Amidopyrine sont voisins de I p.cent des cas traités (252) et qu'en conséquence, son utilisation comme antalgique doit être bannie.

En France, de nombreuses préparations contiennent de l'amidopyrine. Nous n'en citerons que quelques-unes qui semblent être le plus utilisées : Salgydal*, Calmine*, Algocratine*, Compralgyl*, Latepyrine*, Néalgyl*, Gelumaline*....., non inscrites au tableau C.

b) Les leucopénies importantes :

De nombreux auteurs font état de leucopénies importantes rapidement réversibles (24I, 4I, I45).
Nous en rapporterons une observation personnelle :

Madame LE..... Jeanne, 54 ans, hospitalisée pour un syndrome grippal le I5 Janvier I973, était traitée par l'association TMP - SMZ depuis une période indéterminée et, semble-t-il à la dose de 2 comprimés matin et soir.

Elle a présenté à l'entrée une température à 39°5.

La numération du I6 Janvier objective une leucopénie à 2 200 avec 55 p.cent de polynucléaires neutrophiles. La formule rouge est normale, les plaquettes n'ont pas été comptées.

Le 20 Janvier, la numération formule montre I 800 globules blancs, dont 28 p.cent de polynucléaires neutrophiles, I p.cent d'éosinophiles, 66 p.cent de lymphocytes et 5 p.cent de monocytes.

Le 23 Janvier, 2 400 globules blancs dont 30 p.cent de polynucléaires neutrophiles avec I02 000 plaquettes.

Le 30 Janvier, l'examen hématologique est normal en ce qui concerne les lignées rouges et blanches.

La malade est sortie apyrétique après I5 jours d'hospitalisation.

Parmi les autres substances cytopéniantes, on relève l'aspirine donnée à la dose de I,5 g par jour, le méprobamate 0,4 à I,2 g par jour. Ces deux médications furent poursuivies alors que la numération formule revenait à la normale.

Au total : leucopénie à I 800 globules blancs dont 28 p.cent de polynucléaires neutrophiles, "thrombopénie" à I02 000, rapidement réversible.

Dans une série de 70 malades, enfants traités pour une salmonellose, SCRAGG (I86) rapporte deux cas de neutropénie, l'une à 690/mm^3, l'autre à 600/mm^3. La moitié de la dose recommandée a été utilisée.

c) Les thrombocytopénies :

De nombreux cas de thrombocytopénies ont été publiés (242, II0, III, I68, II2, 235, I49, 2I8, 4I), ayant parfois entraîné un purpura (243, I59, 4I) ou une hématurie (243).

Nous savons que le taux des plaquettes est variable d'un jour à l'autre chez le sujet sain et qu'il est difficile de fixer une limite inférieure à la normale, aussi n'avons nous retenu que les thrombocytopénies indiscutables, inférieures à I00 000, parmi lesquelles celle de PHERSON (24I).

I- Le premier cas est celui d'un homme de 56 ans, admis pour intervention sur lithiase rénale. Il s'agit d'un goutteux traité par allopurinol, furosémide, colchicine et pentobarbitale. L'allopurinol et le pentobarbitale sont maintenus au cours de son hospitalisation.
Le deuxième jour après l'intervention, survient une poussée fébrile : l'association TMP/SMZ est commencée à la dose standard. Deux semaines plus tard le nombre des plaquettes du malade est à 6 000/mm^3.
Le médullogramme montre une hyperplasie de la lignée mégacaryocytaire. Le TMP - SMZ est arrêté et remplacé par de la prednisone : 60 mg/jour.

Celle-ci fut progressivement stoppée au bout de IO jours. Le nombre des plaquettes était remonté à 288 000/mm^3.

2- Le deuxième cas est celui d'un homme de 60 ans, admis pour affection rénale chronique et pneumopathie obstructive. L'examen cytobactériologique des crachats montre une flore abondante et complexe. Le TMP - SMZ est prescrit à la dose habituelle. Le malade reçoit également de l'allopurinol et du furosémide à cette époque. Dix jours plus tard, il présente une HEMATURIE macroscopique, une HEMOPTYSIE et une HEMATEMESE. Le nombre des plaquettes est à II 000/mm^3. La ponction médullaire montre une nette modification MEGALOBLASTIQUE. Le TMP - SMZ est arrêté, et le malade reçoit alors de la dexamethasone 8 mg par jour, de l'acide folique 6 mg par jour, de la pénicilline IV. 4 fois par jour I million d'unités. Il est transfusé à raison de IO unités plaquettaires toutes les 48 heures. Survient un nouvel épisode de thrombocytopénie, la pénicilline est remplacée par la céphalotine, 6 gr par jour IV., et la numération plaquettaire remonte rapidement à 223 000/mm^3.

B - Cytopénies majeures portant sur deux lignées :

L'atteinte des deux lignées associe essentiellement une neutropénie et une thrombocytopénie. Nous avons déjà dit que quatre des douze agranulocytoses ont présenté une thrombocytopénie plus discrète.

De nombreux auteurs font état de neutropénies plus ou moins profondes, associées à une thrombocytopénie avec plusieurs cas de purpura et d'hémorragie digestive.

C - Atteinte des trois lignées

Nous avons relevé de cas de ROY (244) qui est la seule pancytopénie retrouvée dans la littérature.

Un enfant atteint d'infection urinaire à Esch.Coli, est initialement traité par l'ampicilline, puis par le SMZ-TMP,

à raison de 20 mg/kg et par jour de SMZ, et de 4 mg/kg et par jour de TMP.

Le traitement par l'ampicilline est repris, associé à un apport d'acide folique par voie parentérale.

Une pancytopénie et une septicémie se développèrent en même temps. Un traitement par Kanamycine, Gentamycine et Carbénicilline est aussitôt institué, mais ne permet pas d'éviter l'issue fatale.

Les auteurs pensent qu'il n'est pas possible de savoir si la pancytopénie est secondaire à la prise de TMP-SMZ ou si elle est due à la septicémie.

3) Les modifications hématologiques en cas de carence en acide folique ou en vitamine BI2 préexistante :

Nous avons relevé plusieurs observations de sujets présentant une anémie mégaloblastique secondaire à un déficit folique ou un déficit en vitamine BI2. Ces sujets lorsqu'ils sont traités par l'association paraissent faire plus fréquemment des accidents hématologiques.

Les trois observations de CHANARIN (4I) et celle d'EDWARDS illustrent cette affirmation :

Une jeune femme de 2I ans, à la suite d'un déficit nutritionnel en vitamine BI2 ayant entraîné une ANEMIE MEGALOBLASTIQUE, est traitée par l'association. Elle reçoit la dose standard pendant IO jours pour une infection urinaire. Le nombre des polynucléaires neutrophiles chute de 2 000 à 650/mm^3 au cours du traitement, et celui des plaquettes de I90 000 à 85 000/mm^3.

La malade reçoit 2 mcg de vit.BI2 par jour, un arrêt de la réticulocytose est observé. A l'arrêt de la thérapeutique par l'association, la réticulocytose passa de 2 à 20 p.cent, et les numérations plaquettaires et globulaires redeviennent vite normales.

Un homme de 76 ans, atteint d'anémie mégaloblastique par déficit nutritionnel en acide folique, reçoit du TMP-SMZ pendant IO jours pour une infection urinaire. A la fin du traitement, le nombre de mégaloblastes est beaucoup plus important qu'au début.
Le nombre des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles chuta, un Purpura apparut. Des doses importantes d'acide folique et folinique sont nécessaires pour assurer la guérison.

Un homme de 56 ans, atteint d'une polyarthrite rhumatoïde présente une anémie mégaloblastique par déficit folique. L'association est prescrite à la dose standard pendant IO jours pour une infection cutanée.
Le taux d'hémoglobine, la numération des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles chutèrent malgré un traitement par l'acide folique.
Dès que le traitement par le TMP-SMZ est arrêté, la réticulocytose augmente très brutalement (3 p.cent à I6 p.cent et les différents paramètres étudiés plus haut remontèrent en 20 à 30 jours.

EDWARDS, décrit des modifications hématologiques chez un malade sous traitement de longue durée par l'association TMP - SMZ (6I).

Un homme de 62 ans présente une anémie ferriprive qui est rapidement guérie par le traitement. Il reçoit 2 comprimés de TMP - SMZ 2 fois par jour pendant I2 mois, pour une bronchite chronique.
Après 5 mois, des anomalies hématologiques sont observées au niveau du sang périphérique (polychromasie, anisocytose, poïkilocytose) et de la moëlle osseuse (mégaloblastes et grands métamyélocytes). L'hémogramme s'améliore après administration d'acide folinique mais la normalisation fut incomplète. Celle-ci n'intervint

qu'après arrêt de l'administration du triméthoprime, le sulfaméthoxazole continuant à être administré seul. La moëlle osseuse et la numération formule se normalisèrent, mais l'état clinique se détériore et il meurt des suites d'une lobectomie, ultime ressource pour infection respiratoire à Pseudomonas aeruginosa.

Plusieurs observations analogues sont également rapportées (53, II8, 239, II2).

Commentaires :

Deux questions peuvent être évoquées :

- La première que se pose la majorité des auteurs, est de savoir si l'association qui possède une action antifolique chez la bactérie, entraîne des perturbations dans le métabolisme de l'acide folique chez l'homme.
- La deuxième est de savoir comment réagissent à cette thérapeutique des sujets en déficit folique.

A la première, nous pouvons tout d'abord répondre par des données théoriques. Nous savons que le TMP inhibe la réductase de l'acide dihydrofolique (FH_2) bloquant ainsi la formation d'acide tétrahydrofolique (FH_4).

Le TMP possède une affinité particulière pour l'enzyme bactérienne. En effet, il se fixe 50 000 à I00 000 fois plus facilement sur l'enzyme bactérienne que sur l'enzyme humaine. Ces considérations doivent nous amener à penser que nous possédons une marge de sécurité importante et que la toxicité du TMP est pratiquement inexistante.

Des dosages d'acide folique furent pratiqués chez l'homme au cours d'un traitement par le TMP seul ou associé au SMZ. Chez le sujet sain (236), des perturbations dans le métabolisme folique sont décelables au bout de I7 jours. Ces modifications sont importantes au bout de 4 semaines de traitement, guère plus au bout de 6 mois. La dose utilisée étant le triple de la dose standard.

Le même auteur précise que pour des doses un peu inférieures aux doses usuelles (200 mg au lieu de 320 mg), il n'est pas observé de modification significative du taux de l'acide folique, après I3 semaines d'administration.

Chez le sujet 'malade' il semble en être autrement et des diminutions significatives du taux d'acide folique, pour des traitements standard et de faible durée (8 à I0 jours) sont retrouvées chez 37 p.cent des malades traités par KARLIN (233). Cette notion est confirmée par plusieurs auteurs (2, 2I8) infirmée par d'autres (I56).

Nous sommes tentés de penser que la majeure partie des troubles hématologiques rencontrés, le sont chez des sujets présentant un déficit latent ou confirmé en acide folique.

Les observations que nous rapportons semblent prouver que l'association TMP-SMZ entraîne des perturbations hématologiques chez les sujets porteurs d'une ANEMIE MEGALOBLASTIQUE, essentiellement des thrombopénies et des neutropénies. Quant on sait que 25 p.cent des femmes venant d'accoucher présentent des perturbations de types mégaloblastiques, ainsi que I7 p.cent des sujets recevant des anticonvulsivants, qu'un tiers des sujets entrant à l'hôpital présentent un taux faible d'acide folique, et que I p.cent des sujets de 60 ans présentent une anémie pernicieuse (4I), la fréquence des accidents hématologiques dus au TMP - SMZ ne doit pas surprendre.

Il est probable que le TMP est responsable des accidents, car les sulfamides ne donnent pas, habituellement, des manifestations hématologiques de ce type.

Il est possible que le cas d'agranulocytose publié par NOHAN concernant une jeune accouchée, rentre dans ce cadre.

Ainsi que les 7 malades de plus de 60 ans qui firent également une agranulocytose.

Cette théorie n'explique sans doute pas tous les accidents hématologiques.

Un autre point est souligné par quelques auteurs (I30, 23I) :

il semble qu'un déficit en glucose-6-phospho-déhydrogénase puisse être à l'origine d'accidents thérapeutiques comme le soulignent OWUSU (23I) et CHAN (255).

Nous savons que les cas de déficit en glucose-6-phospho-déhydrogénase sont fréquents chez les Africains et les Méditerranéens (I0p.c) (I30). Ces faits expliquent peut être l'importance des incidents et accidents hématologiques rencontrés par SCRAGG (I86) à DURBAN en Afrique du sud.

Peut-être également l'agranulocytose du jeune portugais de DESTAING (55).

Les incidents hématologiques sont relativement fréquents avec l'association TMP - SMZ. Ils ont toujours été spontanément réversibles.

Les accidents à types d'agranulocytose (I2 cas), de thrombopénie avec purpura sont beaucoup plus rares. Il est malheureusement encore trop tôt pour situer leur importance par rapport aux antibactériens dont la toxicité médullaire est connue.

Des accidents sévères sont retrouvés au cours des anémies mégaloblastiques et des déficits en glucose-6-phospho-déhydrogénase.

On peut se demander si les accidents ne surviennent pas chez des sujets "fragilisés" par un déficit latent ou patent en acide folique ou en glucose-6-phospho-déhydrogénase.

-:-

TERATOLOGIE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

WILLIAMS et REEVES (224) suggèrent que l'association administrée aux femmes enceintes n'entraîne pas plus de malformations congénitales que dans un groupe témoin.

Ils traitent I20 femmes enceintes, par l'association, et les comparent à 66 recevant un placebo (lactose).

Tous les enfants nés de ces femmes furent suivis par un pédiatre pendant 2 ans, IO seulement reçurent le médicament pendant les I6 premières semaines.

	Nombre de femmes traitées (..)	Anomalies	âge de la mère	Nombre de grossesses
I20 femmes recevant le traitement TMP-SMZ	Avant I6 semaines (IO)	aucune	-	-
	de I6 à 20 " (2I)	bec de lièvre	32 ans	6°
	de 2I à 26 " (37)	hypospadias	25 ans	2°
	de 27 à 32 " (22)	syn. Pierre Robin	43 ans	7°
		malf. digitale	28 ans	6°
	après la 22° " (30)	aucune	-	-
66 femmes recevant un placebo		spi/nabifida	32 ans	7°
		syn. adreno-génital	28 ans	8°
		Still-birth avec hydramnios	37 ans	7°

La prudence nous oblige cependant à n'utiliser l'association chez la femme enceinte que dans les cas où le pronostic vital est en jeu.

CONCLUSIONS

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

I) Le mode d'action de l'association SULFAMETHOXAZOLE - TRIMETHOPRIME repose sur un blocage simultané de deux enzymes entrant dans le métabolisme de l'acide folique.

Il résulte de ce mode d'action une synergie importante entre les deux constituants.

L'association est considérée à tort comme ayant une activité bactéricide; celle-ci n'est jamais complète, et n'est pas comparable à celle des antibiotiques bactéricides (Ampicilline, Kanamycine, Gentamicine).

Le mode d'action avait laissé prévoir une augmentation lente des résistances acquises après traitement antibactérien. En fait, il semble que ces dernières surviennent assez rapidement, les résistants étant sélectionnés.

L'absorption par voie digestive est bonne, les taux sériques maximums sont obtenus entre la 2° et la 4° heure.

Le trimethoprime diffusant plus rapidement dans les tissus, le rapport des deux constituants $\frac{\text{Trimethoprime}}{\text{Sulfaméthoxazole}}$ n'est pas toujours satisfaisant pour que s'exerce une synergie idéale. Ceci est particulèrement vrai dans les sécrétions bronchiques et les urines. L'élimination de l'association se fait par voie urinaire et biliaire où des concentrations utilisables en thérapeutique sont retrouvées.

2) L'association constitue dans la thérapeutique anti-infectieuse un apport incontestable. Les applications en pathologie infectieuse sont multiples.

Les principales indications que nous avons retenues sont les suivantes :

- Les infections urinaires où elle se place parmi les meilleurs antibactériens connus. Son action semble supérieure à l'ampicilline.
- Les poussées évolutives des bronchiteux chroniques, où elle semble plus efficace que les tétracyclines, au moins aussi efficace que l'ampicilline.
- La gonococcie où elle est aussi efficace que la pénicilline; elle présente l'avantage d'être inactive sur le tréponème, et l'inconvénient de ne pas pouvoir être utilisée chez la femme enceinte.
  Elle est déconseillée dans les uretrites non gonococciques.
- Les salmonelloses où elle possède une activité comparable à celle du chloramphénicol, peut être une toxicité moindre. L'une des deux thérapeutiques pourra être utilisée en cas d'échec de l'autre.

Dans les méningites purulentes, des résultats intéressants sont obtenus, mais l'association ne devra pas être utilisée d'emblée, en raison de son absence de pouvoir bactéricide. Il est préférable d'utiliser l'Ampicilline tant que le germe n'est pas connu. On pourrait imaginer comme "traitement d'attente" d'associer l'Ampicilline au TMP - SMZ.

L'association est déconseillée :

- dans toutes les affections où le streptocoque β hémolytique peut être retrouvé, car la pénicilline ordinaire, même par voie orale est plus efficace et moins dangereuse.

3) Les effets secondaires de l'association TMP - SMZ sont digestifs, cutanés et hématologiques.

Les troubles digestifs mineurs sont des gastralgies et des vomissements; la flore intestinale paraît remarquablement bien préservée.

Les incidents cutanés sont dans 6 à 7 p.cent des cas, des éruptions de type allergique.

Nous n'avons retrouvé dans la littérature qu'un seul syndrome de Lyell après administration de TMP - SMZ.

Les incidents hématologiques à type de leucopénie, neutropénie, thrombopénie, anémie, sont fréquents (environ 2 p.cent des cas), mais toujours rapidement et spontanément réversibles. Ils semblent plus fréquents chez l'enfant.

Les accidents hématologiques sont rares mais sévères. Ainsi ont été décrites I2 agranulocytoses, plusieurs thrombocytopénies avec purpura et hémorragie, une pancytopénie dont l'origine est discutable ayant cependant entraîné le décès du jeune malade.

Les malades présentant une anémie mégaloblastique ou un déficit folique sont sérieusement aggravés par l'administration du produit, de même les sujets présentant un déficit en glucose-6-phosphodéhydrogénase.

Les accidents hématologiques tels que I2 agranulocytoses se produisent :

- avec la dose standard de 4 comprimés par jour, parfois 2.
- chez des sujets de moins de 25 ans dans 3 cas, les autres ont plus de 60 ans.
- pour des durées de traitement inférieures à I5 jours dans 8 cas.

Des règles d'utilisation du produit sont mentionnées. Il nous paraît nécessaire d'utiliser l'association à des doses de quatre comprimés par jour pour une période de 5 à I0 jours. Les doses de 6 comprimés par jour ne seront utilisées que si le pronostic vital est en jeu,et qu'aucun autre traitement n'est possible. La surveillance de l'hémogramme se fera tous les huit jours dans les traitements prolongés, avec prescription d'acide folinique.

L'association est contre-indiquée chez les sujets présentant un déficit en Glucose-6-phospho-déshydrogénase, un déficit latent

ou patent en acide folique, ainsi que les femmes venant d'accoucher, les dénutris, les vieillards, les prématurés. Elle est également contre-indiquée chez l'insuffisant hépatique et rénal, à moins que des dosages plasmatiques du produit puissent être pratiqués.
Les femmes enceintes et les sujets allergiques aux sulfamides ne seront pas traités par l'association.

Nous pensons que la création d'un organisme centralisant les accidents thérapeutiques pourrait seul donner une idée objective et comparative. Le praticien pourrait ainsi choisir entre deux médications d'efficacité égale, celle qui lui parait la moins toxique.

En l'absence de ces données, nous avons le sentiment que l'association est plus toxique que l'ampicilline et les tétracyclines, probablement moins dangereuse que le chloramphénicol.

-:-:-:-:-:-

BIBLIOGRAPHIE

Entre la rédaction et l'impression du texte, divers articles ont été ajoutés à la bibliographie.

Certaines références présentant un moindre intérêt ont été remplacées afin de ne pas surcharger.

En conséquence, la présentation a été changée. Elle est faite par rubriques, mais les numéros affectés aux références dans le texte ont été conservés.

Pour ces raisons l'ordre alphabétique des auteurs n'est pas toujours respecté.
Après quelques références générales intéressant surtout la pathologie, les divers chapitres sont envisagés.
Nous avons cru bon de mentionner quelques articles à propos de chapitres de la pathologie non développés dans le texte.

BIBLIOGRAPHIE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

GENERALITES

40 - CENTOUZE G.
Intérêt de l'association sulfaméthoxazole-triméthoprim et de son pouvoir bactéricide en pathologie infectieuse dans un service de médecine interne.
Med. Int., I97I, 6, , 627.

44 - CLAVEYROLAS B.
Expérimentation de l'Eusaprim*.
REV. MED. DIJON, I97I, VI, 705 - 708

47 - COUSIN J., PODEVIN A., FOURNIER A.
Utilisation du Bactrim* en pédiatrie, notamment chez le nourrisson.
J. des Med. du Nord et de l'Est, Avril I972, N° 4. 1

50 - DARELL J.H., GARROD L.P., PAMELA M. XATERWORTH.
Triméthoprim : laboratory & clinical studies.
J. Clin . Path., I968, 2I, 202.

68 - FELIX H.
Bactrim* et pathologie exotique infectieuse. Indications données par l'étude de I830 observations.
Rev. Méd., I97I, N° 23, I483 - 1490

74 - FORAY J., SALINIER J.C., MOULAY I.
Essai d'un nouvel agent chimiothérapique bactéricide le R° 6-2580. A propos de 20 observations.
Maroc Méd., I97I, 5I, 548 - 458.

77 - FOWLE A.S.E.
National use of TMP/SMZ for one year problems and solutions.
South African Medical J., I970, 44, (suppl. I5 Aug.) : I5.

82 - GALLEY P.
Le bactrim* en thérapeutique antiinfectieuse courante.
Revue Méd., I97I, N° 23, I447-1452

9I - GODEAU P., SICARD D., IMBERT J.C.
Activité du Bactrim* "Roche" en médecine interne.
La vie médicale, Juin I97I, 4, 2974

93 - GRUNEBERG R.N., EMMERSON AM., M.B., B.S., PRANKERD T.A.J., M.B., F.R.C.P., PATH M.R.C., R.L. SOUHAMI; M.B., M.R.C.P.
Prophylaxie antibactérienne à l'aide de l'association de TMP-SMZ en cas de neutropénie leucémique.
5° Congrès Inter. sur les maladies infect. Vienne, I970, 3I, 67.

94 - GRUNEBERG R.N., M.C. PATH, R. KOLBE.
Trimethoprim in the treatment of infections in Hospital.
BRIT. MED. J., I March I969, 1 545.-547

I02 - HEUTH U., SABBAGH M., THESEN E.
Therapie bakterieller infektionen bei sauglingen et kindern bericht über I7I behandlungsfälle mit SMZ/TMP.
Mûnch Med. Wschr. I970, II2, , 802.

II3 - HONGRE J.F., FARRIAUX J.P., FONTAINE G.
Intérêt de l'Eusaprim* suspension en pédiatrie.
LILLE Médical, I97I, 16, N° 8 Suppl., 1184-1186

II8 - JOURDAN J.E., BRUNEL D.
Essais en pathologie infectieuse de l'enfant de l'association TMP/SMZ.
Rev. de Méd., I97I, N° 23. 1473-1481

I2I - JOURDAN J.E.
Etude clinique de l'association TMP/SMZ en pédiatrie.
Thèse Médecine de Montpellier, I970.

I30 - LAFAIX CH., CAMERLYNCK P., DIORMAR I., GUERIN M., REY M.
Une nouvelle chimiothérapie anti-infectieuse majeure : l'association TMP-SMZ. Etude bactériologique et clinique.
Presse Médicale, I970, 30, I375-1376

I46 - MALLET R.
Etude clinique de l'Eusaprim* en pédiatrie.
Pédiatrie de l'Omnipraticien, I972, N° 8, 4-5

I7I - REEVES D.S.
TMP/SMZ the first two year s.
J. CLIN. PATH., I97I, 24, , 430.-437

I79 - SAGNET H., HUOT D., LANTRADE PH., VAISSE D.
Utilisation en pédiatrie tropicale d'un nouvel agent chimiothérapique bactéricide : le R° 6-2580. (Bactrim* "Roche").
MED. TROP., I97I, 3I, N° 2, 174-176

20I - STOLL CL.
Utilisation d'un anti-infectieux original (le R° 06-2580) en pédiatrie.
J. de Med. de Strasbourg, I97I, N° 5, 547.551

228 - SIMON I., GOSSELIN A., HESPEL C.
Etude clinique de l'Eusaprim* .
Thérapeutique I97I, 47, , 8I7.822

238 - KATZCHNIG H., WIEISSENBACHER G.
Therapeutisch wertigkeit des Kombinations praeparates TMP/SMZ in der Kinderheilkunde.
WIEN, Klin Wachenschr., I972, 84, , I24.

244 - ROY C.
SMZ/TMP in infancy.
MED. J. Australie, I97I, I, N° 3, I48.

BACTERIOLOGIE

3I- BURCHALL James J.
Comparative studies of dihydrofolate réductase.
Postgrad Med. J. I969, Suppl. 45, 29/32.

32 - BUSHBY S.R.M.
Combined antibacterial action in vitro of TMP and sulphonamides.
Postgrad Med. J., I969, Suppl. 45, IO, I8.

33 - BUSHBY S.R.M., BARNETT M., BECKENHAM E., KENT G.B.
Die in vitro Empfindlichkelt von 384 bakterienstämmen auf trimethoprim-sulfonamide.
5° Congrès International de Chimiothérapie, Vienne, I967, I-2, 753.

50 - DARELL J.H., GARROD L.P., PAMELA M. WATERWORTH.
Trimethoprim : laboratory & clinical studies.
J. Clin. Path., I968, 2I, 202.

6I - EDWARDS M.S., JEWKES R.F., GRANT B.J.
Modifications hématologiques chez un malade sous traitement de longue durée par l'association TMP/SMZ.
Document aimablement communiqué par les Laboratoires WELCOME.

80 - FREISHEIM H., JAMES A., CARLES C., SMITH R. and PETER M., GUSY I.
Dihydrofolate reductase and thymidylate synthétase in strains of streptococcus faecium resistant.
Archives of biochemistry and biophysics, I972, I48, 845.

83 - GALLIEN R., SCHONFELD H.
Untersuchungen zur Frage der Resistenzprufung von Bakterien von gegen Wirkstoffkombination am Beispiel der Kombination TMP/SMZ.
Arzneimittel-forscj. Dtsch, I97I, 2I, N° 5, 577-583

87 - GAUT S.N., POCELINKO R. and SOLOMON H.M.
The influence of Folic acid Antagonists on the metabolism of L. Histidine-2 (Ring) ^{14}C in man.
The Journal of chimical Pharma. I970, IO, 247.

I06 - HITCHINGS Georges H.
Species differences among dihydrofolate reductase as a basis for chemetherapy.
Postgrad Med. J. Suppl., I969, 45, 7.

I07 - HITCHINGS G.
Trimethoprim Biochimical bases for sulfonamide potentiation.
Symposium, Johanesburg, I970.

II2 - HOIGNE R., MULLER U., SCHNEIDER H.R.
Bactrim* "Roche", ein Kombinatiosprâparat von SMZ/TMP.
Schweizerische Med. Wochenschrift, I969, 42, 34.

I30 - LAFAIX CH., CAMERLYNCK P., DIORMAR I., GUERIN M., REY M.
Une nouvelle chimiothérapie anti-infectieuse majeure : l'association TMP/SMZ. Etude bactériologique et clinique.
Presse Médicale, I970, 30, I375.

I43 - LENTZE I.
TMP/SMZ im agardiffusionstest. Vergleich mit Tétracyclin, Chloramphénicol, Gentamicin & Sulfadiazin.
MED. KLIN DSTCH., I97I, 66, N° 45, I5I8-1522

I48 - MIOVIC M., PIZER L.I.
Effect of TMP on macromolecular synthesis en E. Coli.
J. of Bacteriology, I97I, 6, 856.

MILIEUX

4 - AUDREY E., KOCH J., JAMES J., BURCHALL J.
Reversal of the Antimicrobial Activity of trimetheprim by Thymidine in Commercially prepared Media.
Applied Microbiology on Nov. I97I, 22, 812-817

SENSIBILITE

II - BASSET D.C.J.
The sensitivy of pseudomonas pseudomallei to trimethoprim and sulphametoxazole in vitro.
J. Clin. Pathol., I97I, 24, 798.

I9 - BOEHNI Erika
Uber antibakterielle Eigenschaften der Kombination Trimethoprim/ Sulfamethoxazol im Vergleich mit Antibiotika.
Schweiz Med. Wschr., I969, 99, I505-1510

2I - BOEHNI Erika
Chemotherapeutic activity of the combination of TMP/SMZ in infections of mice.
Postgrad. Med. J., I969, 45, (Suppl. Nov.), I.

34 - BUSHBY S.R.M., BARNETT M.
Trimethoprim-Sulphamethoxazole, Tetracycline & the Penicillins in vitro.
Proc. 6th Int. Cong. Chemotherapy TOKYO, I969.

35 - BUSHBY S.R.M., BARNETT M.
Trimethoprim-sulphonamides - in vitro sensitivy of 384 strains of bacteria.
5° Congr. Inter. de Chimio Vienne, I967, vol. I & 2, 1008-1010

58 - DORNBUDSH Kathrine
Regression Line analysis of the synergistic effect for the combination of TMP/SMZ.
Chemotherapy, I97I, I6, 229.238

72 - FLEMING A., NAOMI E., DATTA P., GRUNEBERG L.
Trimethoprim resistance determined by R. factors.
Brit. Med. J., I972, 1, 726.-728

II6 - HUNTER J.
In vitro sensitivy of 368 urinary organisms to TMP/SMZ & other antibacterials.
The Med. J. of Austra, I970, 2, 3I7/478.

I37 - LEBEK G., WIEDMER E.
Empfindlichkeit menschlicher Krankheitserreger gegen dans Kombinations therapeutikum SMZ/TMP in vitro.
Schweiz. Med. Wschr., I97I, IOI, I385-1390

I38 - LEGLER F.
Laboratoriumserfahrungen mit einer Kombination von TMP/SMZ.
Stoch - med Wschr - 1971, 96 823-829

I42 - LEMELAND J.F., BOIRON H.
Etude de la sensibilité au bactrim* I00 germes isolés d'infections urinaires.
Ouest Médical, I972, 4, 36I.362

I62 - PECHERE J.C., TANCREDE C., TANCREDE D.
Association SMZ/TMP. Etudes de bactéricidie sur I06 couches microbiennes.
PROC. Vth Int. Cong. Infect. Dis, I970, 6, I/9.

I76 - MAY R., DAVIES J.
Résistance of haemophilus influenzae to TMP.
BRIT. MED. J., I972, 3 376.377

I83 - SCHNEIDER M., SCHWARZENBERG L., CATTAN A., SCHLUMBERGER J.R., AMIEL J.L., MATHE G.
Essai de traitement de diverses infections à "Protéus".
La Presse Médicale, I965, 73, 893-894.

I89 - SEYDEL M., WEMPE J., MILLER C., MILLER R.
Kinetics & mechanisins of action of TMP/SMZ alone or in combination upon Escherichia/coli.
Chem. Switz. I972, I7, 217-258

I93 - SIMMONS W.
Colistin, SMZ/TMP in synergie against gram negative bacteria.
J. CHIM. PATH., I970, 23, 757.

2I6 - WATERWORTH M.
Practical aspects of testing sensitivity to TMP+SMZ.
Postgr. Ped. J., I969, 45, (Suppl), 2I/28.

256 - PECHERE J.C.
Les synergies de l'association TMP/SMZ.
PATHOL. BIOL., I97I, I9, 621-625

PHARMACOLOGIE

6 - MOREL C., FREYMUTH F.
Mesure de l'activité antibactérienne in vivo de l'association TMP/SMZ chez I9 enfants traités par une suspension buvable.
Ouest Médical (à paraître).

I5 - BECK H.
Etude pharmacocinétique des constituants du bactrim* chez les personnes âgées indemnes ou atteintes d'une insuffisance hépatique ou rénale.
REV. MED., I97I, 23, I437-I446.

I6 - BECK H. and PECHERE J.C.
A combination of TMP/SMZ pharmacodynamique activity in old men.
INT. CONG. CHEM. TOKYO, I969. University of Tockio Press 663-667

26 - BRATTON E., MARSCHALL G.
Dosage des sulfamides dans les milieux biologiques.
J. Biol. Chem., I939, I28, P. 538.

62 - ERWIN N., WHITMAN P.
Effects in man of prolonged administration of TMP/SMZ.
Med. Pharm. Hofman - Lab. Roche.
Document aimablement communiqué par les laboratoires ROCHE.

I90 - SHARPSTONE P.
The renal handling of TMP & SMZ in man.
Postgrad. Med. J., I969, 45, suppl. 38-42.

209 - UDALL V.
Toxicology of SMZ/TMP combinations.
Postgrad. Med. J., I969, 45, suppl. NOV. 2I.

233 - KALIN R., LEVRAT R., LYON F.
Effet du TMP/SMZ sur les taux sanguins de folates.
INTER. J. VITAMIN. NUTR. RES., I972, 42, N° I, 55/62.

236 - WITMAN S.
Effect in man of prolonged administration of TMP/SMZ.
Postgrad Med. J., I969, 45, Suppl. NOV., 46/5I.

249 - SCHWARTZ DE., ZIEGLER WH.
- Assay and pharmacokinetics of TMP in man and animal.
Postgrad Med. J., I969, 45, Suppl. NOV., 32-37

INFECTIONS URINAIRES

3 - AUBERT J.
Intérêt de l'association SMZ/TMP en urologie.
Gazette de France, I97I, 33, I -4.

8 - BARJON P., FOURCADE J., CHARRA B.
Essai thérapeutique du SMZ/TMP chez les adultes présentant une infection urinaire.
Hôpital, Information thérapeutique, I97I, 2, 47-51

2 - ALLISON M.E.M., KENNEDY A.C., Mc GEACHIE J., Mc DONALD G.A.
Sulphamethoxazole-trimethoprim thérapy in urinary tract infection with reference to its haematological effects.
Scot. Med. J., I969, I4, 355/360.

IO - BARTHOLOME A., PATO J.
Das verhalten von bakteriurie und pyurie bei harnwegsinfektionen unter einer eunwöchigen behandlung mit chemotherapeutika.
Thèse de Médecine, BERNE, I968.

I8 - BERNSTEIN R., HAHN M.D.
Chemotherapy in chronic urinary tract infection.
Paraplegia, I968, 7, 96-101

20 - BOEHNI E.
Sensitivity testing with Gantanol and Trimethoprim alone and in combination.
Intern. Congress of Chem. I969, TOKYO.

27 - BREITFELLNER G., TATRA G., GANTZAROS P., CAUCIG H.
Uber prophylaktische & therapeutische TMP/SMZ méeikation bei Blaseverweilkatheter nach gynäkologischen Eingriffen.
Wien Med. Wschr., Osterr., I97I, I2I, N° 42, 74I.

29 - BRUMFITT W.
TMP/SMZ combination in the treatment of urinary infections in hopital and domiciliary patients.
6° Congress of Chemotherapy, I969, Vol.I, University of Tockio press

39 - CATTELL W.R., CHAMBERLAIN D.A., FRY I.K., Mc SHERRY M.A., BROUGHTON C., O'CRADY F.
Long-term Control of Bacteriuria with TMP/SMZ.
British Med. J., I97I, 1, 377-379

52 - DAVOGG S., WATSCHINGER B.
Erste Erfahrungen mit einem Kombinierten Chemotherp. bei Pyelonephritis.
Sonderabdruck aus. Jahrg, I970, I8, 337. 339

86 - GANTHALER F., BOHNI E., HUBER F.
Vergleichende Behandlung des chronischen Harnweginfekts mit Bactrim* et Chloramphénicol.
J. Suisse de Med., I97I, N° 101, 832.-838

95 - GRUNEBERG R.N.
TMP in the treatment of urinary infection in Hospital.
BRIT. MED. J., I969, I, 545-547

98 - HANSCHKE H.J., KNEIP R., SCHAFER H.
A new TMP combination in the treatment of non-specific urological infections.
Fortschitte der Medizin, I970, 88, 445-447

IOI - HENTZCH D., CUENDET R., KEKESSY D.
Traitement des infections urinaires par le Bactrim.
REV. MED. SUISSE Romande, I97I, 9I, 413-421

I05 - HIRN S.
Uber die Wirksamkeit einer neien bakterizidien Wirkstoffkombination (Bactrim*) bei Harntraktinfekten der Frau im hoden Alter.
Wien, Klin, Wschr, Osterr., I970, 82, N° 39, 68I-683

I08 - HOFSTETTER A., CARL V., STAEHLER J., EISENBERGER C.
Behandlung entzündlicher Erkrankungen des Urogenitaltraktes mit Eusaprim*.
Münchener Medizinische Wochenschift, I97I, II3, 432-436.

I09 - HOIGNE R., MULLER U., SCHNEIDER H.R.
A comparison of chemotherapy in patients with urinary tract infections using TMP alone et in combination with SMZ (Gantanol*).
6th Intern Cong. Chemother, TOKYO, I969, 971-974 University of Tockiopress -

II0 - HOIGNE R., J. BARTHOLOME, PATO & MULLER U.
Die Beurteilung des Behandlungserfolgs bei Harnwegingektionen auf Grund quantitativer Bestimmung von Bakteriurie und leucocyturie.
Schweizerosche Med. Wochenschrift, I969, N° , 98, I939-1944

I27 - KORMAN S., TENDLER M.D.
Treatment of resistant urinary tract with TMP.
J. of Clin. Pharmaco., I967, I, 26.

I36 - LAURSEN H., LIKKEGAARD R., NIELSEN M.
Urinary tract pathogens sensitivity to TMP/SMZ.
SCAND. J. Inf. Dis., I970, 2, 205.-209

I4I - LEMAIRE G., PATOIR A., ESPRIET G.
Des effets de l'association TMP/SMZ sur 26 cas d'infection en pratique urologique.
Lille Médical Actualités, I970, XVII, Suppl., I60/I63 (extrait).

I55 - NAVRATIL H., NAVAS P.
Intérêt de l'association antiinfectieuse SMZ/TMP en urologie.
A propos de 50 observations.
REV. MED., I97I, N° 23, I493-1496

I57 - O'GRADY F., CHAMBERLAIN D.A., STARK J.E., CATTELL W.R., SARDESON J.M., SPIRO F.I., KELSEY A., FRY I., WATERS A.H.
Long term, low-dosage, TMP/SMZ in the control of chronic bacteriuria.
Postgrad Med. J., I969, Suppl. 45, 61-64

I68 - RAGER J.
Etude clinique de l'association TMP/SMZ en urologie.
ACTA URAL. BELG. I969, 37, 399. 406

I70 - REEVES D.S., FAIERS M.C., PURSELL R.E., BRUMFITT M.D.
TMP/SMZ : comparative study in urinary infection in Hospital.
BRIT. MED. J., 1969 I, 54I.-544

I82 - SCHALKAUSER R., SCHNEIDER J.
Behandlungsergebnisse mit einen SMZ + TMP - Kombination sprä-parat beit akunte é chronischen Harnwegsinfektionen.
ARZNEIM-FORSCH, I97I, 2I, 592, 594.

I85 - SCHULMAN C.C.
Etude de l'association TMP/SMZ en clinique urologique.
Praxis Scheiwz, I97I, I, 15 - 17

I95 - SKIRROW M.B.
Urinary tract infections.
BRIT. MED. J., I969, 2, 53,

I96 - SMITH D., BELL S., LEVEY J., LOY Y.
The action of TMP/SMZ against urinary pathogene.
MED. J. AUSTRA ., I972, 1 263-265.

200 - SOURANGER L.B., WERNER G.E.
Efficacy & tolerance of sulfonamide-trimethoprim combination in geriatric patients with bacteriuria.
Proceedings of the 5th Int. Congr. of Chemotherapy, Vienna, I967

203 - SUBRINI L.
Intérêt d'un antibiotique non fongique dans le traitement des infections urinaires. A propos de 25 cas.
Entretien de Bichat, PARIS, Thérapeut. FR., I97I, I5I/I53.

210 - UHRY P.
L'emploi du bactrim* chez les diabétiques. Son intérêt dans le traitement des infections urinaires.
REV. MED., 1971, N° 23, 1507.1508

212 - VAN CAMP K.
L'association de SMZ/TMP dans les traitements des infections urinaires aigües.
ACTA Urol. BELG., J971, 39, N° 4, 577.

224 - WILLIAMS J.D., BRUMFITT W., CONDE A.P., REEVES D.S.
The treatment of bacteriuria in pregnant women with TMP/SMZ.
Postgrad. Med. J., 1969, 45, 71/75.

225 - WREN H.
Double-blind trial comparing TMP/SMZ (Bactrim*) with ampicillin in treating urinary infections.
MED. J. Austral., 1972, 59, N° 6, 261.

227 - SCHRUG C., COURTOIS P.
L'association SMZ/TMP dans les infections urinaires.
Ouest Médical, 1972, 4, 25, 363/367.

235 - CRICHTON A., Mc DONNELL R.
The combination TMP/SMZ in the treatment of urinary infection.
CAN. MED. ASSOC. J., 1972, 107, N° 4, 292/95.

9 - BARRY G., WREN H.
Double-blind trial comparing TMP/SMZ (Bactrim*) with ampicillin in treating urinary infections.
MED. J. of AUSTRA., 1972, 1, 261/263.

7 - BAM W.J., M.A. DE KECK and EKRTERN A.
Combination of TMP/SMZ (BActrim) in treatment of acute and chronic bronchitis.
Int. Cong. Chem., TOKYO, 1969, 10, I, 4315.

14 - BENARD Y.
Traitement des infections broncho-pulmonaires par le Bactrim*.
Gazette Médicale de France, 1971, 18, 1/8.

23 - BOURGEOIS P., SCHIPMAN C.
Les médications anti-bactériennes dans le traitement des suppurations broncho-pulmonaires.
Thérapeutique, I97I, 47, (4), 35I. 356

24 - BOURGEOIS P.
Le praticien face à la bronchite chronique.
L'expansion éditeur, I972.

25 - BOVE M.C.
Etude clinique de l'association SMZ/TMP (Bactrim*) en pneumologie.
Thèse en Médecine, N° II6, PARIS, 30 Novembre I97I.

38 - CASTAING R., FAVAREL-GARRIGUES J.C.
Traitement des surinfections dans un centre de réanimation respiratoire à l'aide du R°6-2580.
Revue du Med., Juin I97I, 23, I463.-1472

99 - HAPPERT J.L., ENGEL J.C.
Etude clinique de l'association TMP/SMZ en pathologie respiratoire infectieuse.
La Vie Médicale, I8.5.I972, 2292/2295.

II5 - HUGUES D.T.D.
Single-blind comparative Trial of TMP/SMZ & Ampicillin in the treatment of exacerbations of chronic bronchitis.
BRIT. MED. J., . .I969. 4 470- 473

II7 - IGLAUER E., DISSMAN E.
Klinisch-bakteriologische Studier Uber die Wirkung von TMP/SMZ bei der chronischen bronchitis.
PRAXIS D. PNEUMOL. DTSCH, I970, 24, N° 5, 300.-307

I26 - DE KOCK M.A., EKSTEEN A., BAM W.J.
A double blind trial TMP/SMZ versus tetracycline, in the treatment of acute é chronic bronchitis.
Proceed. of the 6th intern.Congress. of Chémothérapy, TOKYO, I969.

I32 - LAL S., BHALLA K.K.
Comparaison of tetracycline and TMP/SMZ in acute episodes in chronic chest infections.
Postgrad. Med J., I969, 45, (Suppl. NOV), 9I-94

I45 - MC CARTHY O.R.
Neutropenia after TMP/SMZ for bronchitis.
BRIT. MED. J., I969, (letter). 3 113

I54 - NATAF P.
Utilisation de l'association SMZ/TMP dans les traitements des surinfections bronchitiques de l'asthmatique.
VIE MED., I97I, 38, 4729.- 4731

I58 - OURY M., TUCHAIS E., PARVERY F.
Traitement d'infections broncho-pulmonaires aigües ou chroniques par une association SMZ/TMP.
OUEST MEDICAL, . .I97I, I8. 1519 -1524

I67 - PINES JSB, GREENFIELS O., RAAFAT P., RALMAN L.
Preliminary experience with TMP/SMZ in the treatment of purulent chronic bronchitis.
Postgr. Med. J., I969, 45, (suppl. NOV.), 89/90.

I97 - SORS CH., DUTARTRE P.
Etude clinique comparative de l'association SMZ/TMP & de la Tétracycline,
REV. MED., I97I, N° 23, I453/I462.

2II - UZZAN
Essais cliniques de l'Eusaprim en pneumologie.
MED. MAL. INFECT., I972, 2, 3, I39/I4I.

229 - DAVIES J., MAY R.J. Resistance of Haemophilus influenzae

Br. Med. J., I972, 3, 376, 377.

237 - MOOS L., MANNS M.
Klinische Erfahrungen mit "Bactrim " beim bronchitischen syndrom.
MED. MONATSSCHR., I972, 26, N° 4, I75.

GONOCOCCIES

5 - ARYA OP., PEARSON C.H., RAO SK., BLOWERS R.
Treatment of gonorrhoe with trimethoprim-sulfamethoxazole in Uganda.
Brit. J. Vener. Dis, 1970, 46, N° 3, 214.- 216

37 - CARROL J., NICOL A.
TMP-SMZ in the treatment of non gonococal urethritis & gonorrhéa.
Brit. J. Vener. Disc., 1970, 46, 31.- 33

49 - CSONKA G.W.
Therapeutic trial of some genital infections with TMP/SMZ.
Post Graduate Med. J., 1969, suppl., 45, 77/80.

103 - HEWITT J., PAYS J.F., KHOURI M.
Traitement de l'urétrite gonococcique par l'association TMP/SMZ.
Bull. Soc. Fr. DERMAT. SYPHILLIGR., 1971, 78, N° 5, 511.- 514
Masson edit. Paris.

166 - PHILLIPS I., RIMMER D., RIDLER M., LYNN R.
In vitro activity of twelve antibacterial gonorrhoeae.
The Lancet, 1970, 7, 263.- 265

184 - SCHOFIELD CBS., MATTERTON G., MOFFETT M., Mc GILL M.I.
Gonorrha un Women : treatment with SMZ/TMP.
J. of Inf. Deseases, 1971, 124, N° 6, 533-537

191 - SIBOULET A.
Infections urogénitales microbiennes gonococciques ou non.
La Revue de Médecine, 1971, N° 23, 1502

192 - SIBOULET A.
Infections génitales microbiennes gonocicciques ou non.
G.M. de France, 1971, 78, N° 27, 4440.- 4444

217 - WAUGH MA.
TMP/SMZ (Septrium) in the treatment of rectal gonorrhoea.
Brit. J. Vener. Dis., 1971, 47, 31/35.

226 - WRIGNT S., GRIMBLE S.
SMZ combined with 2.4 diamino-pyrimidine in the treatment of gonorrhoea.
BR. J. VENER. DIS., 1970, 46, 34-36

GASTRO-ENTEROLOGIE

57 - DODIN A., WIART J., ADIDA C.
Pour une chimio-prévention raisonnable en matière de choléra.
Med. Mal. Infect., 1972, 2, , 259-262

SALMONELLOSES

28 - BRODIE J., MACQUEEN I.A., LIVINGSTONE D.
Effect of trimethoprim-sulfaméthoxazole on typhoïd & salmonella.
Brit. Med. J., 1970, 3, N° 5718, 318/319.

70 - FELIX H.
Traitement des salmonelloses par un nouveau bactéricide à très large spectre. Analyse de 275 observations.
Les Entretiens de Bichat, Paris, 1971, 100/105. (Expansion scientifique française edit.)

81 - GALANTI G., PETRILLO V., de CARASSITI P.
Attivit antibacterita in vitro dell'associazion TMP-SMZ verso salmonella typhi e paratyphi.
G. mal. infett.parassit. Ital., 1971, 23, N° 1, 38.

88 - GEDDES A.M., FOTHERGILL R., GOODALL J.A.D., DORKEN P.R.
Evaluation of TMP-SMZ. Compound in treatment of salmonella infections.
British Med. J., 1971, 3, 451-454

123 - KAMAT S.A.
Evaluation of therapeutic efficacity of TMP/SMZ & chloramphénicol in enteric fever.
Brit. Med. J., , 1970, 3 320/322.

I33 - LAMBERT H.P., FRENGLEY J.D.
Treatment of Typhoïd.
BRIT. MED. J., 5.9.I970, 585

I80 - SARDESAI H.V., MELINKERE R.D., DIWATE A.B.
TMP/SMZ in thyroïd fever.
Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., I97I, 65, N° 2, I89.- 194

I86 - SCRAGG J.R., RUBIDGE G.J.
TMP & SMZ in thyroïd fever in children.
BRIT. MED. J., I97I, 3, 738.

I88 - SEMPREVIVO SILVA A., SAITUM M.
Treatment with Bactrim* of typhoïd & para-typhoïd fever in children.
The 6th inter. cong. of Chemoth., TOKYO, I969. (university Tokyo press

223 - WICKS A.C.B., STAMPS T.J.
TMP/SMZ in thyphoïd.
Brit. Med. J., . .I970, 4, 52. (letter).

255 - CHAN T.K.
G_6PD. deficiency, typhoïd ont co-trimoxazole.
The Lancet, I972, I258. (letter).

I24 - KABBAGE D., M. BEN BRAHIM, M. AMINE
Essai de la TMP/SMZ.
J. de Med. Maroc, I97I, 7, II/I9.

22 - BOLEETTI M., BERTAGGIA A.
Azione terapeutica dell'association TMP/SMZ per os e pe via parentale nellemenigitis.
Gazetta Med. Ital. . ., Maggio, I97I, I30, I7I.- 177

69 - FELIX H.
Bactrim* et méningites purulentes.
La Revue de Médecine, 7.6.I97I, N° 23.

169 - RAYNAUD ET Col.
Les nouveaux antibiotiques dans le traitement des méningites purulentes de l'enfant.
MED. et MAL. INF., 1972, , 10, 329-338

EFFETS SECONDAIRES

2 - ALLISON M.E.M., KENNEDY A.C., Mc GEACHIE J. and Mc DONALD G.A.
SMZ/TMP therapy in urinary tract infection with reference to its haematological effects.
Scot. Med. J., 1969, 14, 355.

41 - CHANARIN J., ENGLAND J.M.
Toxicity of TMP/SMZ in patients with megaloblastic hoemopoiesis
Brit. Med. J., 1972, 1, 651-653

53 - DAWSON J., ROUTLEDGE H. TMP-SMZ and
Drug, Neutropenia.
Brit. Med. J., 1971, 4, N° 5783, 364, (correspondance).

61 - EDWARDS MJ., JEWKES RF., GRANT BJ.
Modifications hématologiques chez un malade sans traitement de longue durée par l'association TMP/SMZ.
Document aimablement communiqué par les Laboratoires Welcome.

63 - EVANS D.I.K., RUTH TELL A.
Agranucocytosis after TMP/SMZ.
Brit. Med. J., . .1969 (letter). 1 578

42 - CHANIAL G., GAYET J., CAMPAGNI J.P., GALLET P., HUGUES M. BARNAY CH.
Syndrome de Lyell au 2ème mois d'une hépatite virale après prise se SMZ/TMP : troubles du rythme cardiaque associés.
J. MED. de LYON, . .1972, 53. 853-863

55 - DESTAING F., VILLAND J., CARLI H., MARTIN F., KEEPPING CL.
Agranulocytose transitoire au cours d'un traitement au TMP/SMZ.
Ann. Med. Interne, 1972, 123, N° 2, 129-134

96 - GRUNEBERG R.N., THEILLE D.E.
Chemotherapy in Drug-induced Leucopenia.
BRIT. MED. J., 1969, 2, 514. (letter)

125 - KOCH R., WESSE A. et Coll.
Adverse Reactions to SMZ.
ARCH. INT. MED. 1971. 128. 399.

145 - Mc CARTHY O.R.
Neutropenia after TMP/SMZ for bronchitis.
BRIT. MED. J., 1969 (letter). 3 113-114

149 - MOHAN P.
Thrombocytopenia and agranulocutosis following Septrim*.
Practionner 1969, 202, 553.

159 - PAULLEY J.W.
Drug Neutropenia.
BRIT. MED. J., 1970, 2, 364.

178 - ROULEAU A.
A propos de 19 cas d'agranulocytose.
Thèse de Médecine PARIS, 1971.

186 - SCRAGG J.R., RUBIDGE GJ.
TMP & SMZ in thyphoid fever in children.
BRIT. MED. J., 1971, 3, 738-741

249 - SCWARTZ D.E., ZEIGLER WH.
Assay & pharmacokinetics of TMP in man & animals.
Postgrad Med. J., 1969, 45 suppl. NOV., 32.

231 - OWUSU S.K.
Acute haemolysis complicating co-trimoxazole. Therapy for typhoid fever in patient with G_6PD déficiency.
Lancet, 1972, II, N° 7781, 819.

232 - PALVA C., KOIVISTO P., OULU K.
Agranulocytose Associated with TMP/SMZ.
BR. MED. J., 1971, 4, N° 5782, 301.

233 - KALIN R., LEVRAT R., LYON F.
Effet du TMP/SMZ sur les taux sanguins de folates.
INTER. J. VITAMIN. NUTR. RES., 1972, 42, N° I, 55.

234 - ROONEY P.J., HOUSLEY A.
TMP/SMZ in folic acid deficiency.
BR. MED. J., 1972, 2 656.

239 - JENKINS A., HUGUES R., HALL M.
A haematological study of patient receiving long term treatment with TMP/SMZ.
J. Clin. Patho., 1970, 23, 392.

240 - MEEUWISSEN P., WESSELING A.
Leukopenic koorts en erytheem na kortdurende toediening van TMP/SMZ.
MED. Tijdsche Geneesk, 1971, 115, 1234.

241 - M.C. PHERSON, RAIK I.
Thrombocytopénia following administration of septrim*.
Sydney Med. J. Australia, 1970, 2, 754.

242 - HAMMETT J., ZYLSTRA L.
Thrombocytopénia following administration of "bactrim*".
MED. J. Australia, 1970, 2, N° 4, 200. (letter)

243 - RICHARD P.
Acute thrombocytopenic purpura associated with septrim*.
MED. J. Australia, 1971, 14, 769.

245 - MAIER H., HEER P.
Untersuchungen veber die haematologische vertraeglichkeit von Bactrim*.
Schweiz. Med. Wochenschr., 1972, 102, 923.

252 - MARTINDALE
The extra-pharmacopoeia 26ème édition.
The Pharmaceucital Press, London, 1972.

255 - CHAN T.K.
G_6PD déficiency, typhoïd ont co-trimoxazole.
The Lancet, 1972, 3 1258 (letter).

FLORE INTESTINALE

153 - NAFF H.
Uber die VERANDERUNGEN der normalen dermflora des Menschen durch Bactrim.
PATH. MICROBiol 1971, 37, 1, 22.

BRUCELLA

100 - HASSAN AN, ERIAN M.M., FARID Z., HATHOUT S.D., SORENSEN K.
TMP/SMZ in acute brucellosis.
BRIT. MED. J., 1970, 3 159-160

131 - LAL S., MODAWAL K.K., FOWLE A.S.E., PEACH P., POPHAMM R.D.
Acute brucelloses treated with TMP/SMZ.
BRIT. MED. J., 1970, 3 N° 5717, 256-257

"Par délibération de son Conseil, en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse :

VU, le Doyen de la Faculté :

VU et permis d'imprimer :
Le Président de l'Université de CAEN